1. NAAM VAN HET GENEESMIDDEL

Benepali 50 mg oplossing voor injectie in een voorgevulde spuit
Benepali 50 mg oplossing voor injectie in een voorgevulde pen

2. KWALITATIEVE EN KWANTITATIEVE SAMENSTELLING

50 mg oplossing voor injectie in een voorgevulde spuit

Elke voorgevulde spuit bevat 50 mg etanercept.

50 mg oplossing voor injectie in een voorgevulde pen

Elke voorgevulde pen bevat 50 mg etanercept.

Etanercept is een humaan tumornecrosefactorreceptor-p75 Fc-fusie-eiwit geproduceerd met recombinant-DNA-techniek in een zoogdierexpressiesysteem van het Chinese hamsterovarium.

Voor de volledige lijst van hulpstoffen, zie rubriek 6.1.

3. FARMACEUTISCHE VORM

Oplossing voor injectie (injectie).

De oplossing is helder tot licht opaalachtig, kleurloos of lichtgeel en geformuleerd bij een pH 6,2 ± 0,3. De osmolaliteit van de oplossing is 325 ± 35 mOsm/kg.

4. KLINISCHE GEGEVENS

4.1 Therapeutische indicaties

Reumatoïde artritis

Benepali in combinatie met methotrexaat is geïndiceerd voor de behandeling van volwassenen met matige tot ernstige actieve reumatoïde artritis, waarbij de respons op *disease-modifying antirheumatic drugs*, waaronder methotrexaat (tenzij gecontra-indiceerd), ontoereikend is gebleken.

Benepali kan als monotherapie worden gegeven in geval van intolerantie voor methotrexaat of wanneer verdere behandeling met methotrexaat ongeschikt is.

Benepali is tevens geïndiceerd voor de behandeling van ernstige, actieve en progressieve reumatoïde artritis bij volwassenen die niet eerder behandeld zijn met methotrexaat.

Het is gebleken dat Benepali, zowel op zichzelf gebruikt als in combinatie met methotrexaat, de progressiesnelheid van gewrichtsschade, zoals gemeten door middel van röntgenonderzoek, reduceert en het lichamelijk functioneren verbetert.

Juveniele idiopathische artritis

Behandeling van polyartritis (reumafactor positief of negatief) en uitgebreide oligoartritis bij kinderen en adolescenten vanaf 2 jaar die een ontoereikende respons hebben gehad op methotrexaat of methotrexaat niet verdroegen.

Behandeling van arthritis psoriatica bij adolescenten vanaf 12 jaar die een ontoereikende respons hebben gehad op methotrexaat of die methotrexaat niet verdroegen.

Behandeling van enthesitis-gerelateerde artritis bij adolescenten vanaf 12 jaar die een ontoereikende respons hebben gehad op conventionele therapie of die conventionele therapie niet verdroegen.

Arthritis psoriatica

Behandeling van actieve en progressieve arthritis psoriatica bij volwassenen waarbij de respons op vorige behandeling met een *disease-modifying antirheumatic drug* (ziektemodificerend antireumatisch geneesmiddel), ontoereikend is gebleken. Het is gebleken dat etanercept het lichamelijk functioneren van patiënten met arthritis psoriatica verbetert en de snelheid van progressie van perifere gewrichtsschade, gemeten door middel van röntgenonderzoek, vermindert bij patiënten met polyarticulaire symmetrische subtypen van de aandoening.

Axiale spondyloartritis

Spondylitis ankylopoetica
Behandeling van volwassenen met ernstige actieve spondylitis ankylopoetica met ontoereikende respons op conventionele therapie.

Niet-radiografische axiale spondyloartritis
Behandeling van volwassenen met ernstige niet-radiografische axiale spondyloartritis met objectieve verschijnselen van ontsteking, zoals aangegeven door een verhoogd C-reactief proteïne (CRP) en/of aangetoond door middel van magnetische kernspinresonantie (MRI), die een ontoereikende respons hebben gehad op niet-steroïdale ontstekingsremmers (non-steroidal anti-inflammatory drugs - NSAID's).

Plaquepsoriasis

Behandeling van matige tot ernstige plaquepsoriasis bij volwassenen zonder respons op, of met een contra-indicatie of intolerantie voor, andere systemische therapie waaronder ciclosporine, methotrexaat of psoralenen en ultraviolet-A licht (PUVA) (zie rubriek 5.1).

Pediatrische plaquepsoriasis

Behandeling van chronische ernstige plaquepsoriasis bij kinderen en adolescenten vanaf 6 jaar met onvoldoende controle door, of intolerantie voor, andere systemische therapieën of fototherapieën.

4.2 Dosering en wijze van toediening

Behandeling met Benepali dient te worden begonnen door en onder de begeleiding te blijven van artsen, gespecialiseerd in de diagnose en behandeling van reumatoïde artritis, juveniele idiopathische artritis, arthritis psoriatica, spondylitis ankylopoetica, niet-radiografische axiale spondyloartritis, of plaquepsoriasis of pediatrische plaquepsoriasis. Aan met Benepali behandelde patiënten dient een 'Patiëntenkaart' te worden gegeven.

Benepali is beschikbaar in sterktes van 25 en 50 mg.

Dosering

Reumatoïde artritis
De aanbevolen dosering is 50 mg etanercept eenmaal per week toegediend (zie rubriek 5.1).

Arthritis psoriatica, spondylitis ankylopoetica en niet-radiografische axiale spondyloartritis
De aanbevolen dosering is 50 mg etanercept, eenmaal per week toegediend.

Beschikbare gegevens suggereren dat voor alle bovengenoemde indicaties een klinische respons gewoonlijk binnen 12 behandelweken wordt bereikt. Indien een patiënt niet reageert binnen dit tijdsbestek dient een vervolgbehandeling zorgvuldig te worden overwogen.

Plaquepsoriasis
De aanbevolen dosering is 50 mg etanercept, eenmaal per week toegediend. Als alternatief kan voor maximaal 12 weken tweemaal per week 50 mg worden gebruikt, indien nodig gevolgd door een dosering van 50 mg eenmaal per week. De behandeling met Benepali dient te worden voortgezet tot remissie wordt bereikt, gedurende maximaal 24 weken. Voortdurende behandeling na 24 weken kan geschikt zijn voor sommige volwassen patiënten (zie rubriek 5.1). De behandeling dient te worden gestaakt bij patiënten die na 12 weken geen respons vertonen. Als herbehandeling met Benepali is geïndiceerd, dient dezelfde richtlijn over de behandelingsduur te worden gevolgd. De dosis dient 50 mg eenmaal per week te zijn.

Bijzondere populaties

Nier- en leverfunctiestoornis
Er is geen doseringsaanpassing noodzakelijk.

Ouderen
Er is geen doseringsaanpassing noodzakelijk. Dosering en toediening zijn dezelfde als bij volwassenen van 18-64 jaar.

Pediatrische patiënten
Benepali is uitsluitend beschikbaar als voorgevulde spuit van 25 mg, voorgevulde spuit van 50 mg en voorgevulde pen van 50 mg.
Het is dus niet mogelijk om Benepali toe te dienen aan pediatrische patiënten die minder dan een volledige dosis van 25 mg of 50 mg nodig hebben. Pediatrische patiënten die een andere dosis dan een volledige dosis van 25 mg of 50 mg nodig hebben, mogen geen Benepali krijgen. Als er een alternatieve dosis nodig is, moeten andere etanerceptproducten worden gebruikt die een dergelijke optie aanbieden.

De dosis etanercept is gebaseerd op het lichaamsgewicht van pediatrische patiënten. Patiënten die minder dan 62,5 kg wegen, moeten nauwkeurig gedoseerd worden op basis van mg/kg gebruikmakend van het poeder en het oplosmiddel voor oplossing voor injectie of het poeder voor oplossing voor injectie (zie hieronder de dosering voor specifieke indicaties). Patiënten die 62,5 kg of meer wegen, kunnen met een voorgevulde spuit of voorgevulde pen met vaste dosis worden gedoseerd.

De veiligheid en werkzaamheid van etanercept bij kinderen jonger dan 2 jaar zijn niet vastgesteld.
Er zijn geen gegevens beschikbaar.

Juveniele idiopathische artritis
De aanbevolen dosering is 0,4 mg/kg (tot een maximum van 25 mg per dosis), tweemaal per week toegediend als subcutane injectie met een interval van 3-4 dagen tussen twee doses, of 0,8 mg/kg (tot een maximum van 50 mg per dosis) eenmaal per week toegediend. Het stoppen van de behandeling dient overwogen te worden bij patiënten die geen respons laten zien na 4 maanden.

Een injectieflacon met 10 mg kan geschikter zijn voor toediening aan kinderen met juveniele idiopathische artritis die een lichaamsgewicht van minder dan 25 kg hebben.

Er zijn geen formele klinische onderzoeken uitgevoerd bij kinderen van 2 tot 3 jaar oud. Beperkte veiligheidsdata uit een patiëntenregister suggereren echter dat het veiligheidsprofiel bij kinderen van 2 tot 3 jaar oud, die eenmaal per week 0,8 mg/kg subcutaan toegediend krijgen, vergelijkbaar is met dat bij volwassenen en kinderen van 4 jaar en ouder (zie rubriek 5.1).

Er is in het algemeen geen geëigend gebruik van etanercept bij kinderen jonger dan 2 jaar in de indicatie juveniele idiopathische artritis.

Pediatrische plaquepsoriasis (leeftijd 6 jaar en ouder)
De aanbevolen dosering is 0,8 mg/kg (tot een maximum van 50 mg per dosis) eenmaal per week gedurende maximaal 24 weken. De behandeling dient gestaakt te worden bij patiënten die na 12 weken geen respons vertonen.

Wanneer een herhalingsbehandeling met Benepali geïndiceerd wordt, dient bovenstaande richtlijn voor de duur van de behandeling opgevolgd te worden. De dosering dient 0,8 mg/kg (tot een maximum van 50 mg per dosis) eenmaal per week te zijn.

Er is in het algemeen geen geëigend gebruik van etanercept bij kinderen jonger dan 6 jaar in de indicatie plaquepsoriasis.

Wijze van toediening

Benepali is voor subcutaan gebruik (zie rubriek 6.6).

Uitgebreide instructies voor de toediening worden gegeven in de bijsluiter, rubriek 7, 'Instructies voor gebruik'.

Gedetailleerde instructies over onbedoelde afwijkingen van het doseringsschema, inclusief gemiste doses, zijn vermeld in rubriek 3 van de bijsluiter.

4.3 Contra-indicaties

Overgevoeligheid voor de werkzame stof of voor een van de in rubriek 6.1 vermelde hulpstoffen.

Sepsis of kans op sepsis.

Behandeling met Benepali mag niet worden begonnen bij patiënten met actieve infecties, met inbegrip van chronische of lokale infecties.

4.4 Bijzondere waarschuwingen en voorzorgen bij gebruik

Terugvinden herkomst

Om het terugvinden van de herkomst van biologicals te verbeteren moeten de merknaam en het batchnummer van het toegediende product goed geregistreerd worden.

Infecties

Patiënten dienen voor, tijdens en na de behandeling met Benepali op infecties te worden gecontroleerd, met inachtneming van de gemiddelde eliminatiehalfwaardetijd van etanercept die ongeveer 70 uur is (bereik: 7 tot 300 uur).

Ernstige infecties, sepsis, tuberculose en opportunistische infecties, inclusief invasieve schimmelinfecties, listeriose en legionellose, zijn bij gebruik van etanercept gemeld (zie rubriek 4.8). Deze infecties werden veroorzaakt door bacteriën, mycobacteriën, schimmels, virussen en parasieten (inclusief protozoa). In sommige gevallen werden specifieke schimmel- en andere opportunistische infecties niet herkend, resulterend in vertraging van passende behandeling en soms overlijden. Bij het evalueren van patiënten voor infecties dient rekening te worden gehouden met het risico van de patiënt op relevante opportunistische infecties (bijv. blootstelling aan endemische mycoses).

Patiënten bij wie tijdens behandeling met Benepali een nieuwe infectie ontstaat, dienen nauwgezet in de gaten gehouden te worden. Als bij een patiënt een ernstige infectie ontstaat, moet de toediening van Benepali worden stopgezet. De veiligheid en werkzaamheid van etanercept zijn niet geëvalueerd bij patiënten met chronische infecties. Artsen dienen voorzichtigheid te betrachten als zij het gebruik van Benepali overwegen bij patiënten met een voorgeschiedenis van recidiverende of chronische infecties of met onderliggende ziektes die een predispositie kunnen vormen voor infecties, zoals gevorderde of slecht gereguleerde diabetes.

Tuberculose

Bij patiënten die werden behandeld met etanercept is melding gemaakt van gevallen van actieve tuberculose, waaronder miliaire tuberculose en extrapulmonale tuberculose.

Voordat behandeling met Benepali wordt begonnen, moeten alle patiënten worden onderzocht op zowel actieve als inactieve (‘latente’) tuberculose. Deze controle dient een gedetailleerde anamnese met een persoonlijke voorgeschiedenis van tuberculose of mogelijk eerder contact met tuberculose en eerdere en/of huidige immunosuppressieve therapie te omvatten. Bij alle patiënten dienen gepaste screeningstests, d.w.z. een tuberculinehuidtest en thoraxfoto, te worden uitgevoerd (lokale aanbevelingen kunnen van toepassing zijn). Het wordt aanbevolen de uitslag van deze onderzoeken op de ‘Patiëntenkaart’ te noteren. Voorschrijvers worden herinnerd aan de kans op vals-negatieve uitslag van de tuberculinehuidtest, met name bij ernstig zieke of immuungecompromitteerde patiënten.

Als actieve tuberculose wordt gediagnosticeerd, dient geen behandeling met Benepali te worden gestart. Als inactieve (‘latente’) tuberculose wordt aangetoond, dient een antituberculosebehandeling voor latente tuberculose te worden ingesteld alvorens therapie met Benepali te beginnen, en in overeenstemming met lokale aanbevelingen. In deze situatie, dient de voordeel/risicobalans van behandeling met Benepali zeer zorgvuldig in beschouwing te worden genomen.

Alle patiënten moeten worden geïnstrueerd medische hulp in te roepen als er tijdens of na behandeling met Benepali verschijnselen/symptomen ontstaan die op tuberculose duiden (bijv. aanhoudend hoesten, vermageren/gewichtsverlies, subfebriele temperatuur).

Reactivering van hepatitis B

Bij patiënten die eerder met het hepatitis B-virus (HBV) geïnfecteerd zijn en gelijktijdig TNF-antagonisten hadden gekregen, inclusief etanercept, is reactivering van hepatitis B gemeld. Hieronder vallen meldingen van reactivering van hepatitis B bij patiënten die anti-HBc-positief waren maar HBsAg-negatief. Patiënten moeten worden getest op een HBV-infectie voordat de behandeling met Benepali wordt ingesteld. Bij patiënten die positief worden bevonden op HBV-infectie wordt raadpleging van een arts met expertise op het gebied van de behandeling van hepatitis B aanbevolen. Voorzichtigheid dient te worden betracht bij het toedienen van Benepali bij patiënten die eerder zijn geïnfecteerd met HBV. Deze patiënten moeten gecontroleerd worden op verschijnselen en symptomen van actieve HBV-infectie, gedurende de gehele therapie en gedurende een aantal weken na beëindiging van de therapie. Adequate gegevens van de behandeling van patiënten met HBV met antivirale therapie in combinatie met therapie met TNF-antagonisten zijn niet beschikbaar. Bij patiënten bij wie zich een HBV-infectie ontwikkelt, dient Benepali te worden gestopt en een effectieve antivirale behandeling en een adequate ondersteunende behandeling te worden gestart.

Verergering van hepatitis C

Er zijn meldingen van verergering van hepatitis C bij patiënten die etanercept kregen. Benepali dient voorzichtig te worden gebruikt bij patiënten met een voorgeschiedenis van hepatitis C.

Gelijktijdige behandeling met anakinra

Gelijktijdige toediening van etanercept en anakinra is in verband gebracht met een groter risico op ernstige infecties en neutropenie vergeleken met toediening van etanercept alleen. Voor deze combinatie is geen groter klinisch voordeel aangetoond. Daarom wordt gecombineerd gebruik van Benepali en anakinra afgeraden (zie rubriek 4.5 en 4.8).

Gelijktijdige behandeling met abatacept

In klinisch onderzoek leidde gelijktijdige toediening van abatacept en etanercept tot een toename van de incidentie van ernstige bijwerkingen. Deze combinatie heeft geen klinisch voordeel aangetoond; dergelijk gebruik wordt niet aanbevolen (zie rubriek 4.5).

Allergische reacties

Allergische reacties die geassocieerd waren met toediening van etanercept werden vaak gemeld. De allergische reacties bestonden uit angio-oedeem en urticaria; er zijn ernstige reacties opgetreden. Als een ernstige allergische of anafylactische reactie optreedt, dient de behandeling met Benepali onmiddellijk te worden gestaakt en een passende behandeling te worden gestart.

Immunosuppressie

Bij TNF-antagonisten, waaronder etanercept, bestaat de mogelijkheid dat de afweer van de gastheer tegen infecties en maligniteiten wordt aangetast, aangezien TNF ontstekingen medieert en de cellulaire immuunresponsen moduleert. In een onderzoek van 49 volwassen patiënten met reumatoïde artritis die behandeld werden met etanercept was er geen bewijs van verlaging van vertraagd-type overgevoeligheid, verlaging van immunoglobulineniveaus of een verandering in de grootte van effectorcelpopulaties.

Twee patiënten met juveniele idiopathische artritis ontwikkelden varicella-infectie en verschijnselen en symptomen van aseptische meningitis die zonder sequelae verdwenen. Patiënten met een significante blootstelling aan varicellavirus dienen tijdelijk te stoppen met het gebruik van Benepali en profylactische behandeling met Varicella Zoster Immunoglobuline dient voor hen te worden overwogen.

De veiligheid en werkzaamheid van etanercept zijn niet geëvalueerd bij patiënten met immunosuppressie.

Maligniteiten en lymfoproliferatieve aandoeningen

Vaste en hematopoëtische maligniteiten (huidkankers uitgezonderd)
Tijdens de postmarketingperiode waren er meldingen van verscheidene maligniteiten (waaronder borst- en longcarcinomen en lymfomen) (zie rubriek 4.8).

In de gecontroleerde gedeelten van klinische trials naar TNF-antagonisten zijn meer gevallen van lymfoom waargenomen bij patiënten die een TNF-antagonist kregen dan bij controlepatiënten. Het voorkomen hiervan was echter zeldzaam en de follow-upperiode van de placebopatiënten was korter dan die van patiënten die TNF-antagonisttherapie kregen. Er zijn postmarketinggevallen gemeld van leukemie bij patiënten die werden behandeld met TNF-antagonisten. Er is een verhoogd achtergrondrisico op lymfoom en leukemie bij patiënten met reumatoïde artritis met langdurige, zeer actieve ontstekingsziekte, hetgeen de risicoschatting compliceert.

Op basis van de huidige kennis kan een mogelijk risico op het ontstaan van lymfomen, leukemie of andere hematopoëtische of vaste maligniteiten bij patiënten die met een TNF-antagonist behandeld worden, niet worden uitgesloten. Er dient voorzichtigheid te worden betracht bij het overwegen van behandeling met TNF-antagonisten bij patiënten met een voorgeschiedenis van maligniteiten of bij het voortzetten van de behandeling bij patiënten bij wie een maligniteit is ontstaan.

Postmarketing zijn er maligniteiten gemeld bij kinderen, adolescenten en jonge volwassenen (tot een leeftijd van 22 jaar), waarvan enkele fataal, die zijn behandeld met TNF-antagonisten (bij de start van de behandeling ≤ 18 jaar oud), waaronder etanercept. Ongeveer de helft van de gevallen betrof lymfomen. De andere gevallen representeerden een variëteit van verschillende maligniteiten waaronder zeldzame maligniteiten die vooral geassocieerd worden met immunosuppressie. Een risico op de ontwikkeling van maligniteiten bij kinderen en adolescenten die zijn behandeld met TNF-antagonisten kan niet worden uitgesloten.

Huidkankers
Melanoom en niet-melanome huidkanker (NMHK) zijn gemeld bij patiënten die werden behandeld met TNF-antagonisten, waaronder etanercept. Postmarketinggevallen van merkelcelcarcinoom zijn zeer zelden gemeld bij patiënten die behandeld werden met etanercept. Het wordt aanbevolen om periodiek huidonderzoek te verrichten bij alle patiënten, in het bijzonder bij hen die een verhoogd risico hebben op huidkanker.

Bij de gecombineerde resultaten van gecontroleerde klinische onderzoeken, werden meer gevallen van NMHK waargenomen bij patiënten die etanercept kregen vergeleken met de controlepatiënten, vooral bij patiënten met psoriasis.

Vaccinaties

Levende vaccins dienen niet gelijktijdig met Benepali te worden gegeven. Er zijn geen gegevens beschikbaar over de secundaire transmissie van infecties door levende vaccins bij patiënten die

etanercept krijgen. In een dubbelblind, placebogecontroleerd, gerandomiseerd klinisch onderzoek bij volwassen patiënten met arthritis psoriatica kregen 184 patiënten ook een multivalent pneumokokkenpolysacharidevaccin in week 4. In dit onderzoek waren de meeste patiënten met arthritis psoriatica die etanercept kregen in staat om een effectieve B-celimmuunrespons tegen pneumokokkenpolysacharidevaccin te genereren, maar titers in aggregaat waren gematigd lager en enkele patiënten hadden een tweevoudige verhoging van titers in vergelijking met patiënten die geen etanercept kregen. De klinische significantie hiervan is niet bekend.

Vorming van autoantilichamen

Behandeling met Benepali zou kunnen resulteren in de vorming van auto-immuunantilichamen (zie rubriek 4.8).

Hematologische reacties

Zeldzame gevallen van pancytopenie en zeer zeldzame gevallen van aplastische anemie, sommige met een fatale afloop, zijn gemeld bij patiënten die werden behandeld met etanercept. Voorzichtigheid dient te worden betracht bij patiënten die worden behandeld met Benepali die een voorgeschiedenis hebben van bloeddyscrasieën. Aan alle patiënten en ouders/verzorgers dient geadviseerd te worden onmiddellijk medisch advies in te winnen wanneer de patiënt tijdens het gebruik van Benepali verschijnselen en symptomen ontwikkelt die wijzen op bloeddyscrasieën of infecties (bijv. aanhoudende koorts, keelpijn, blauwe plekken, bloedingen en bleekheid). Deze patiënten dienen dringend onderzocht te worden, inclusief een volledig bloedbeeld. Als bloeddyscrasieën worden bevestigd, dient het gebruik van Benepali te worden beëindigd.

Neurologische aandoeningen

Er zijn zeldzame meldingen geweest van demyeliniserende aandoeningen van het CZS bij patiënten die zijn behandeld met etanercept (zie rubriek 4.8). Daarnaast zijn er zeldzame meldingen geweest van perifere demyeliniserende polyneuropathieën (inclusief Guillain-Barré-syndroom, chronische inflammatoire demyeliniserende polyneuropathie, demyeliniserende polyneuropathie en multifocale motorische neuropathie). Hoewel er geen klinische onderzoeken zijn gedaan naar het effect van behandeling met etanercept bij patiënten met multipele sclerose, hebben klinische onderzoeken met andere TNF-antagonisten bij patiënten met multipele sclerose een verhoogde activiteit van de ziekte laten zien. Een zorgvuldige risico/batenanalyse, inclusief een neurologische beoordeling, wordt aanbevolen indien Benepali wordt voorgeschreven aan patiënten met een bestaande of net ontstane demyeliniserende ziekte, of aan patiënten waarvan wordt gedacht dat ze een verhoogd risico hebben op het ontwikkelen van een demyeliniserende aandoening.

Combinatietherapie

In een twee jaar durend gecontroleerd klinisch onderzoek bij patiënten met reumatoïde artritis, resulteerde de combinatie van etanercept met methotrexaat niet in onverwachte veiligheidsbevindingen en het veiligheidsprofiel van etanercept in combinatie met methotrexaat was gelijk aan profielen die gerapporteerd zijn in onderzoeken met alleen etanercept en alleen methotrexaat. Langetermijnonderzoeken om de veiligheid van de combinatie te bepalen zijn aan de gang. De veiligheid van etanercept op de lange termijn in combinatie met andere *disease-modifying antirheumatic drugs* (DMARD's) is niet vastgesteld.

Het gebruik van etanercept in combinatie met andere systemische therapieën of fototherapie voor de behandeling van psoriasis is niet bestudeerd.

Nier- en leverfunctiestoornis

Op basis van farmacokinetische gegevens (zie rubriek 5.2) is aanpassing van de dosis bij patiënten met nier- of leverfunctiestoornissen niet noodzakelijk. De klinische ervaring bij zulke patiënten is beperkt.

Congestief hartfalen

Artsen dienen voorzichtigheid te betrachten bij gebruik van Benepali bij patiënten met congestief hartfalen (CHF). Er zijn postmarketingmeldingen geweest van verergering van CHF, met en zonder aanwijsbare precipiterende factoren, bij patiënten die etanercept gebruikten. Er zijn ook zeldzame (< 0,1%) meldingen geweest van nieuw optreden van CHF, waaronder CHF bij patiënten zonder reeds bestaande cardiovasculaire aandoeningen. Sommige van deze patiënten waren onder de 50 jaar. In verband met gebrek aan werkzaamheid zijn twee grote klinische studies waarin het gebruik van etanercept bij de behandeling van CHF werd geëvalueerd, voortijdig beëindigd. Hoewel ze niet doorslaggevend zijn, duiden gegevens van een van deze studies erop dat CHF mogelijk verergert bij patiënten die aan de behandeling met etanercept waren toegewezen.

Alcoholische hepatitis

In een gerandomiseerd, placebogecontroleerd fase II-onderzoek met 48 gehospitaliseerde patiënten die werden behandeld met etanercept of placebo voor matige tot ernstige alcoholische hepatitis, was etanercept niet effectief en de mortaliteit bij patiënten die werden behandeld met etanercept was significant hoger na 6 maanden. Dientengevolge dient Benepali niet gebruikt te worden bij patiënten voor de behandeling van alcoholische hepatitis. Artsen dienen zorgvuldigheid te betrachten wanneer zij Benepali gebruiken bij patiënten die ook matige tot ernstige alcoholische hepatitis hebben.

Wegener-granulomatose

Een placebogecontroleerd onderzoek, waarin 89 volwassen patiënten met etanercept werden behandeld naast de standaardtherapie (waaronder cyclofosfamide of methotrexaat en glucocorticoïden) voor een mediane duur van 25 maanden, heeft niet aangetoond dat etanercept een effectieve behandeling is voor Wegener-granulomatose. De incidentie van verscheidene typen van non-cutane maligniteiten was significant hoger bij patiënten die met etanercept behandeld werden dan in de controlegroep. Benepali wordt niet aanbevolen voor de behandeling van Wegener-granulomatose.

Hypoglykemie bij patiënten die worden behandeld voor diabetes

Na initiatie van etanercept bij patiënten die geneesmiddelen voor diabetes kregen, zijn er meldingen gedaan van hypoglykemie waarvoor een vermindering van antidiabetische geneesmiddelen bij enkele van deze patiënten noodzakelijk was.

Bijzondere populaties

Ouderen
In de fase III-onderzoeken met reumatoïde artritis, arthritis psoriatica en spondylitis ankylopoetica werden er geen verschillen waargenomen met betrekking tot bijwerkingen, ernstige bijwerkingen en ernstige infecties tussen patiënten van 65 jaar of ouder die etanercept kregen en jongere patiënten. Voorzichtigheid dient echter in acht genomen te worden bij het behandelen van ouderen en er dient in het bijzonder gelet te worden op het optreden van infecties.

Pediatrische patiënten

Vaccinaties
Het wordt aanbevolen om, indien mogelijk, pediatrische patiënten alle immunisaties zoals die overeenkomen met de geldende immunisatierichtlijnen toe te dienen voordat zij beginnen met behandeling met etanercept (zie 'Vaccinaties' hierboven).

Benepali bevat natrium

Dit geneesmiddel bevat minder dan 1 mmol natrium (23 mg) per 50 mg, dat wil zeggen dat het in wezen 'natriumvrij' is.

4.5 Interacties met andere geneesmiddelen en andere vormen van interactie

Gelijktijdige behandeling met anakinra

Bij volwassen patiënten die gelijktijdig werden behandeld met etanercept en anakinra werd een hoger percentage ernstige infecties vastgesteld vergeleken met patiënten die of alleen met etanercept, of alleen met anakinra behandeld werden (historische data).

Bovendien werd in een dubbelblind, placebogecontroleerd onderzoek bij volwassen patiënten die al methotrexaat kregen en tevens werden behandeld met etanercept en anakinra, een hoger aantal ernstige infecties (7%) en neutropenie vastgesteld dan bij patiënten die behandeld werden met etanercept (zie rubriek 4.4 en 4.8). De combinatie etanercept en anakinra heeft geen klinisch voordeel aangetoond; deze combinatie wordt daarom niet aanbevolen.

Gelijktijdige behandeling met abatacept

In klinisch onderzoek leidde gelijktijdige toediening van abatacept en etanercept tot een toename van de incidentie van ernstige bijwerkingen. Deze combinatie heeft geen klinisch voordeel aangetoond; dergelijk gebruik wordt niet aanbevolen (zie rubriek 4.4).

Gelijktijdige behandeling met sulfasalazine

In een klinisch onderzoek van volwassen patiënten die vastgestelde doses sulfasalazine kregen, waaraan etanercept was toegevoegd, ervoeren patiënten in de combinatiegroep een statistisch significante daling in het gemiddelde aantal witte bloedcellen in vergelijking tot groepen die behandeld werden met alleen etanercept of alleen sulfasalazine. De klinische significantie van deze interactie is niet bekend. Artsen dienen voorzichtigheid in acht te nemen wanneer zij een combinatietherapie met sulfasalazine overwegen.

Non-interacties

Bij klinisch onderzoek werden geen interacties waargenomen bij toediening van etanercept samen met glucocorticoïden, salicylaten (behalve sulfasalazine), niet-steroïdale ontstekingsremmers (*non-steroidal anti-inflammatory drugs* - NSAID's), analgetica of methotrexaat (zie rubriek 4.4 voor vaccinatieadvies).

Er werden geen klinisch significante farmacokinetische interacties waargenomen in onderzoek met methotrexaat, digoxine of warfarine.

4.6 Vruchtbaarheid, zwangerschap en borstvoeding

Vrouwen die zwanger kunnen worden

Vrouwen die zwanger kunnen worden, dienen het gebruik van geschikte anticonceptie te overwegen om zwangerschap te voorkomen tijdens behandeling met Benepali en gedurende drie weken na het stoppen van de behandeling.

Zwangerschap

Ontwikkelingstoxiciteitonderzoeken die zijn uitgevoerd bij ratten en konijnen toonden geen tekenen aan van schade aan de foetus of aan de neonatale rat als gevolg van etanercept. De effecten van etanercept op de zwangerschapsuitkomsten zijn onderzocht in twee observationele cohortonderzoeken. Een hoger percentage ernstige geboorteafwijkingen werd waargenomen in één observationeel onderzoek die zwangerschappen vergeleek waarin de vrouw in het eerste trimester was blootgesteld aan etanercept (n = 370), met zwangerschappen waarin de vrouw niet was blootgesteld aan etanercept of andere TNF-antagonisten (n = 164) (aangepaste oddsratio 2,4, 95%-BI: 1,0-5,5). De typen ernstige geboorteafwijkingen kwamen overeen met de meest gemelde in de algemene populatie en er is geen specifiek patroon van afwijkingen geconstateerd. Er werd geen verandering waargenomen in de mate van voorkomen van miskramen, doodgeboorten of kleine misvormingen. In een observationeel registeronderzoek dat uitgevoerd werd in meerdere landen, werd het risico van nadelige zwangerschapsuitkomsten bij vrouwen die in de eerste 90 dagen van hun zwangerschap waren blootgesteld aan etanercept (n = 425) vergeleken met vrouwen die waren blootgesteld aan niet-biologische geneesmiddelen (n = 3.497). In dit onderzoek werd geen verhoogd risico op ernstige geboorteafwijkingen waargenomen (ongecorrigeerde oddsratio [OR] = 1,22, 95%-BI: 0,79-1,90; gecorrigeerde OR = 0,96, 95%-BI: 0,58-1,60 na correctie voor land, aandoening van de moeder, vergeleken met vergelijkbare controlepopulatie, leeftijd van de moeder en roken tijdens de vroege zwangerschap). Dit onderzoek toonde ook geen verhoogde risico's op kleine geboorteafwijkingen, vroeggeboorten, doodgeboorten of infecties in het eerste levensjaar bij zuigelingen van vrouwen die waren blootgesteld aan etanercept tijdens de zwangerschap. Benepali dient alleen te worden gebruikt tijdens de zwangerschap als dit echt noodzakelijk is.

Etanercept passeert de placenta en is gedetecteerd in het serum van zuigelingen van vrouwelijke patiënten behandeld met etanercept tijdens de zwangerschap. De klinische impact hiervan is onbekend. Bij zuigelingen kan het risico op infectie echter verhoogd zijn. Toediening van levende vaccins aan zuigelingen gedurende 16 weken nadat de moeder de laatste dosis Benepali toegediend heeft gekregen, wordt over het algemeen niet aanbevolen.

Borstvoeding

In zogende ratten, na subcutane toediening, werd etanercept uitgescheiden in de melk en ontdekt in het serum van de rattenjongen. Beperkte informatie uit de gepubliceerde literatuur geeft aan dat etanercept in lage concentraties in moedermelk is ontdekt. Etanercept kan worden overwogen voor gebruik tijdens borstvoeding, waarbij het voordeel van borstvoeding voor het kind en het voordeel van behandeling voor de vrouw in overweging moeten worden genomen.

Hoewel de systemische blootstelling bij een met moedermelk gevoede zuigeling naar verwachting laag is, omdat etanercept grotendeels wordt afgebroken in het maag-darmkanaal, zijn er beperkte gegevens over systemische blootstelling bij met moedermelk gevoede zuigelingen beschikbaar. Daarom kan de toediening van levende vaccins (bijv. BCG) aan een met moedermelk gevoede zuigeling worden overwogen wanneer de moeder etanercept krijgt, 16 weken na stopzetting van de borstvoeding (of op een eerder tijdstip indien de etanerceptconcentraties in het serum bij de zuigeling niet detecteerbaar zijn).

Vruchtbaarheid

Preklinische gegevens over peri- en postnatale toxiciteit van etanercept en effecten van etanercept op vruchtbaarheid en algemene voortplantingsprestatie zijn niet beschikbaar.

4.7 Beïnvloeding van de rijvaardigheid en het vermogen om machines te bedienen

Etanercept heeft geen of een verwaarloosbare invloed op de rijvaardigheid en op het vermogen om machines te bedienen.

4.8 Bijwerkingen

Samenvatting van het veiligheidsprofiel

De meest gerapporteerde bijwerkingen zijn reacties op de injectieplaats (waaronder pijn, zwelling, jeuk, rood worden en bloeding op de punctieplaats), infecties (waaronder infecties van de bovenste luchtwegen, bronchitis, blaasontsteking en huidinfecties), hoofdpijn, allergische reacties, vorming van autoantilichamen, jeuk en koorts.

Ernstige bijwerkingen zijn ook gerapporteerd voor etanercept. TNF-antagonisten, zoals etanercept, hebben effect op het immuunsysteem en het gebruik ervan kan de afweer van het lichaam tegen infecties en kanker beïnvloeden. Ernstige infecties komen voor bij minder dan 1 op 100 patiënten behandeld met etanercept. Meldingen betroffen ook fatale en levensbedreigende infecties en sepsis. Verschillende maligniteiten zijn ook gerapporteerd tijdens het gebruik van etanercept, waaronder borstkanker, longkanker, huidkanker en lymfeklierkanker (lymfoom).

Ernstige hematologische, neurologische en auto-immuunreacties zijn ook gerapporteerd. Deze omvatten zeldzame meldingen van pancytopenie en zeer zeldzame meldingen van aplastische anemie. Centrale en perifere demyeliniserende aandoeningen zijn respectievelijk zelden en zeer zelden waargenomen tijdens het gebruik van etanercept. Er zijn zeldzame meldingen geweest van lupus, lupusgerelateerde aandoeningen en vasculitis.

Overzicht van bijwerkingen in tabelvorm

De lijst met bijwerkingen die hieronder is weergegeven, is gebaseerd op ervaring uit klinische onderzoeken en op postmarketingervaring.

Binnen de systeem/orgaanklassen worden de bijwerkingen vermeld onder kopjes met frequenties (aantal patiënten waarvan verwacht wordt dat ze de bijwerking zullen krijgen). Het gaat daarbij om de volgende categorieën: zeer vaak (≥ 1/10); vaak (≥ 1/100, < 1/10); soms (≥ 1/1.000, < 1/100); zelden (≥ 1/10.000, < 1/1.000); zeer zelden (< 1/10.000); niet bekend (kan met de beschikbare gegevens niet worden bepaald).

Systeem/orgaanklasse	Zeer vaak ≥ 1/10	Vaak ≥ 1/100, < 1/10	Soms ≥ 1/1.000, < 1/100	Zelden ≥ 1/10.000, < 1/1.000	Zeer zelden < 1/10.000	Niet bekend (kan met de beschikbare gegevens niet worden bepaald)
Infecties en parasitaire aandoeningen	Infectie (waaronder bovenste luchtweginfectie, bronchitis, cystitis, huidinfectie)*		Ernstige infecties (waaronder pneumonie, cellulitis, artritis bacterieel, sepsis en parasitaire infectie)*	Tuberculose, opportunistische infecties (waaronder invasieve schimmel-, protozoale, bacteriële, atypische mycobacteriële, virale infecties en Legionella)*		Hepatitis B-reactivering, listeria
Neoplasmata, benigne, maligne en niet-gespecificeerd (inclusief cysten en poliepen)			Niet-melanome huidkankers* (zie rubriek 4.4)	Maligne melanomen (zie rubriek 4.4), lymfoom, leukemie		Merkelcelcarcinoom (zie rubriek 4.4), Kaposi-sarcoom
Bloed- en lymfestelselaandoeningen			Trombocytopenie, anemie, leukopenie, neutropenie	Pancytopenie*	Aplastische anemie*	Histiocytose hematofaag (macrofaagactivatiesyndroom)*
Immuunsysteemaandoeningen		Allergische reacties (zie Huid- en onderhuidaandoeningen), autoantilichaamvorming*	Vasculitis (waaronder antineutrofielen-cytoplasma-antilichaamgeassocieerde vasculitis)	Ernstige allergische/anafylactische reacties (waaronder angio-oedeem, bronchospasme), sarcoïdose		Verergering van symptomen van dermatomyositis
Zenuwstelselaandoeningen	Hoofdpijn			Gevallen van demyelinisatie van het CZS wijzend op multipele sclerose of gelokaliseerde demyeliniserende aandoeningen, zoals neuritis optica en myelitis transversa (zie rubriek 4.4), perifere demyelinisatie, waaronder Guillain-Barré-syndroom, chronische inflammatoire demyeliniserende polyneuropathie, demyeliniserende polyneuropathie en multifocale motorische neuropathie (zie rubriek 4.4), epileptische aanval		
Oogaandoeningen			Uveïtis, scleritis			
Hartaandoeningen			Verergering van congestief hartfalen (zie rubriek 4.4)	Nieuw ontstaan van congestief hartfalen (zie rubriek 4.4)		
Ademhalingsstelsel-, borstkas- en mediastinumaandoeningen				Interstitiële longaandoening (waaronder pneumonitis en longfibrose)*		
Maagdarmstelselaandoeningen			Inflammatoire darmziekte			
Lever- en galaandoeningen			Verhoogde leverenzymen*	Auto-immuunhepatitis*		
Huid- en onderhuidaandoeningen		Pruritus,uitslag	Angio-oedeem, psoriasis (waaronder nieuwe of erger wordende pustuleuze, voornamelijk op de handpalmen en voetzolen), urticaria, psoriasiforme huiduitslag	Stevens-Johnson-syndroom, cutane vasculitis (waaronder overgevoeligheids vasculitis), erythema multiforme, lichenoïde reacties	Toxische epidermale necrolyse	
Skeletspierstelsel- en bindweefselaandoeningen				Cutane lupus erythematosus, subacute cutane lupus erythematosus, lupusachtig syndroom		
Nier- en urinewegaandoeningen				Glomerulonefritis		
Algemene aandoeningen en toedieningsplaatsstoornissen	Reacties op de injectieplaats (waaronder bloeding, blauwe plekken, erytheem, jeuk, pijn, zwelling)*	Pyrexie				

*Zie Beschrijving van geselecteerde bijwerkingen hieronder

Beschrijving van geselecteerde bijwerkingen

Maligniteiten en lymfoproliferatieve aandoeningen
Honderdnegenentwintig (129) nieuwe maligniteiten van verschillende types werden geobserveerd bij 4114 patiënten met reumatoïde artritis die in klinische studies behandeld werden met

etanercept gedurende maximaal ongeveer 6 jaar, waaronder 231 patiënten die behandeld werden met etanercept in combinatie met methotrexaat tijdens het 2 jaar durend, actiefgecontroleerd onderzoek. De waargenomen frequentie en incidentie in deze klinische studies waren overeenkomstig de verwachting voor de bestudeerde populatie. Een totaal aantal van 2 maligniteiten werd gemeld in klinische onderzoeken die ongeveer 2 jaar duurden en die 240 met etanercept behandelde patiënten met arthritis psoriatica omvatten. In klinische onderzoeken die gedurende meer dan 2 jaar werden uitgevoerd met 351 patiënten met spondylitis ankylopoetica, werden 6 maligniteiten gemeld onder de met etanercept behandelde patiënten. In een groep van 2711 patiënten met plaquepsoriasis die met etanercept behandeld werden in dubbelblinde en *open-label* onderzoeken van maximaal 2,5 jaar werden 30 maligniteiten en 43 NMHK's gemeld.

In een groep van 7416 met etanercept behandelde patiënten in klinische studies voor reumatoïde artritis, arthritis psoriatica, spondylitis ankylopoetica en psoriasis werden 18 lymfomen gemeld.

Tijdens de postmarketingperiode waren er ook meldingen van verscheidene maligniteiten (waaronder borst- en longcarcinoom en lymfoom) (zie rubriek 4.4).

Reacties op de injectieplaats
Vergeleken met placebo hadden patiënten met reumatische aandoeningen die met etanercept werden behandeld een significant hogere incidentie van reacties op de plaats van injectie (36% *versus* 9%). Reacties op de plaats van injectie vonden gewoonlijk plaats in de eerste maand. De gemiddelde duur was ongeveer 3 tot 5 dagen. Voor de meerderheid van de reacties op de plaats van injectie in de met etanercept behandelde groep werd geen behandeling gegeven en de meerderheid van de patiënten die wel behandeld werden, kregen lokale preparaten, zoals corticosteroïden, of orale antihistaminica. Daarnaast ontwikkelden zich bij sommige patiënten geheugenreacties op de plaats van injectie, die werden gekarakteriseerd door een huidreactie op de meest recente plaats van injectie, samen met een simultane verschijning van reacties op de plaats van de vorige injecties. Deze reacties waren in het algemeen van voorbijgaande aard en keerden niet terug in de loop van de behandeling.

In gecontroleerde onderzoeken bij patiënten met plaquepsoriasis ontwikkelde ongeveer 13,6% van de met etanercept behandelde patiënten reacties op de plaats van injectie vergeleken met 3,4% van de met placebo behandelde patiënten gedurende de eerste 12 weken van behandeling.

Ernstige infecties
In placebogecontroleerd onderzoek werd geen verhoging van de incidentie van ernstige infecties (fataal, levensbedreigend, of met de noodzaak tot ziekenhuisopnames of intraveneuze antibiotica) waargenomen. Ernstige infecties traden op in 6,3% van de patiënten met reumatoïde artritis die met etanercept behandeld werden gedurende maximaal 48 maanden. Deze bestonden uit abces (op verschillende plaatsen), bacteriëmie, bronchitis, bursitis, cellulitis, cholecystitis, diarree, diverticulitis, endocarditis (verdenking), gastro-enteritis, hepatitis B, herpes zoster, beenulcus, mondinfectie, osteomyelitis, otitis, peritonitis, pneumonie, pyelonefritis, sepsis, septische artritis, sinusitis, huidinfectie, huidulcus, urineweginfectie, vasculitis en wondinfectie. In het twee jaar durend actief-gecontroleerd onderzoek waarin patiënten werden behandeld met alleen etanercept, of alleen methotrexaat of met etanercept in combinatie met methotrexaat, waren de aantallen ernstige infecties gelijk in de verschillende behandelingsgroepen. Het kan echter niet worden uitgesloten dat de combinatie van etanercept en methotrexaat verband zou kunnen houden met een verhoogd percentage infecties.

Er waren geen verschillen in infectiepercentages tussen patiënten die behandeld werden met etanercept en die behandeld werden met placebo voor plaquepsoriasis in placebogecontroleerde onderzoeken die tot 24 weken duurden. Ernstige infecties die de met etanercept behandelde patiënten ondervonden, waren cellulitis, gastro-enteritis, pneumonie, cholecystitis, osteomyelitis, gastritis, appendicitis, *streptokokkenfasciitis*, myositis, septische shock, diverticulitis en abces. In de dubbelblinde en *open-label* arthritis psoriatica-onderzoeken meldde 1 patiënt een ernstige infectie (pneumonie).

Ernstige en fatale infecties zijn gerapporteerd tijdens het gebruik van etanercept; gemelde pathogenen waren onder andere bacteriën, mycobacteriën (waaronder *M. tuberculosis*), virussen en schimmels. Sommige hebben plaatsgevonden binnen enkele weken na het starten van de behandeling met etanercept bij patiënten met onderliggende ziektes (bijv. diabetes, congestief hartfalen, een voorgeschiedenis van actieve of chronische infectie) naast hun reumatoïde artritis (zie rubriek 4.4). Behandeling met etanercept zou de mortaliteit kunnen verhogen bij patiënten met vastgestelde sepsis.

Opportunistische infecties zijn gemeld in associatie met etanercept, inclusief invasieve schimmel-, parasitaire (inclusief protozoale), virale (waaronder herpes zoster), bacteriële (inclusief *Listeria* en *Legionella*) en atypische mycobacteriële infecties. In een gepoolde dataset van klinische onderzoeken was de totale incidentie van opportunistische infecties 0,09% voor de 15.402 patiënten die etanercept kregen. De incidentie aangepast aan de duur van blootstelling was 0,06 gebeurtenissen per 100 patiëntjaren. In postmarketingervaring bestond ongeveer de helft van alle wereldwijde *case reports* van opportunistische infecties uit invasieve schimmelinfecties. De meest voorkomende gerapporteerde invasieve schimmelinfecties omvatten *Candida, Pneumocystis*, *Aspergillus* en *Histoplasma*. Invasieve schimmelinfecties veroorzaakten meer dan de helft van de overlijdensgevallen onder patiënten die opportunistische infecties ontwikkelden. De meerderheid van de meldingen met een fatale uitkomst was bij patiënten met pneumonie door *Pneumocystis*, ongespecificeerde systemische schimmelinfecties en aspergillose (zie rubriek 4.4).

Autoantilichamen
Van volwassen patiënten werd op meerdere tijdstippen serum getest op autoantilichamen. Van de patiënten met reumatoïde artritis die geëvalueerd werden op antinucleaire antilichamen (ANA) was het percentage patiënten dat nieuwe positieve ANA ontwikkelde (≥ 1:40) hoger bij de met etanercept behandelde patiënten (11%) dan bij de met placebo behandelde patiënten (5%). Het percentage patiënten dat nieuwe positieve anti-ds-DNA ontwikkelde was ook groter met radio-immuunbepaling (15% van de patiënten die behandeld werden met etanercept vergeleken met 4% van de met placebo-behandelde patiënten) en met de *Crithidia lucida*-test (3% van de met etanercept behandelde patiënten vergeleken met geen van de met placebo-behandelde patiënten). Van de patiënten die behandeld werden met etanercept was de proportie die anticardiolipineantilichamen ontwikkelde, vergelijkbaar verhoogd vergeleken met de met placebo-behandelde patiënten. De invloed van langdurige behandeling met etanercept op het ontstaan van auto-immuunziekten is niet bekend.

Er zijn zeldzame meldingen geweest van patiënten, inclusief reumafactorpositieve patiënten, die andere autoantilichamen hebben ontwikkeld in samenhang met een lupusachtig syndroom of uitslag welke qua klinische presentatie en biopsie vergelijkbaar is met subactieve huidlupus of discoïde lupus.

Pancytopenie en aplastische anemie
Er waren postmarketingmeldingen van pancytopenie en aplastische anemie waarvan sommige een fatale afloop hadden (zie rubriek 4.4).

Interstitiële longaandoening
In gecontroleerde klinische onderzoeken met etanercept bij alle indicaties bedroeg de frequentie (incidentie als proportie) van interstitiële longaandoening bij patiënten die etanercept kregen, zonder dat ze gelijktijdig ook methotrexaat kregen 0,06% (frequentie zelden). In de gecontroleerde klinische onderzoeken die gelijktijdige behandeling met etanercept en methotrexaat toestonden, bedroeg de frequentie (incidentie als proportie) van interstitiële longaandoening 0,47% (frequentie soms). Er waren postmarketingmeldingen van interstitiële longaandoening (inclusief pneumonitis en longfibrose) waarvan sommige een fatale afloop hadden.

Gelijktijdige behandeling met anakinra
In onderzoeken waarin volwassen patiënten gelijktijdig behandeld werden met etanercept en anakinra, werd een hoger percentage ernstige infecties gevonden dan bij patiënten die alleen met etanercept behandeld werden en bij 2% van de patiënten (3/139) ontwikkelde zich neutropenie (absoluut aantal neutrofielen < 1000/mm^3). Eén neutropenische patiënt ontwikkelde cellulitis die na ziekenhuisopname vanzelf verdween (zie rubriek 4.4 en 4.5).

Verhoogde leverenzymen
In de dubbelblinde periodes van gecontroleerde klinische onderzoeken met etanercept bij alle indicaties, bedroeg de frequentie (incidentie als proportie) van de bijwerking verhoogde leverenzymen bij patiënten die etanercept kregen, zonder dat ze gelijktijdig ook methotrexaat kregen 0,54% (frequentie soms). In de dubbelblinde periodes van gecontroleerde klinische onderzoeken die gelijktijdige behandeling met etanercept en methotrexaat toestonden, bedroeg de frequentie (incidentie als proportie) van de bijwerking verhoogde leverenzymen 4,18% (frequentie vaak).

Auto-immuunhepatitis
In gecontroleerde klinische onderzoeken met etanercept bij alle indicaties bedroeg de frequentie (incidentie als proportie) van auto-immuunhepatitis bij patiënten die etanercept kregen, zonder dat ze gelijktijdig ook methotrexaat kregen 0,02% (frequentie zelden). In de gecontroleerde klinische onderzoeken die gelijktijdige behandeling met etanercept en methotrexaat toestonden, bedroeg de frequentie (incidentie als proportie) van auto-immuunhepatitis 0,24% (frequentie soms).

Pediatrische patiënten

Bijwerkingen bij pediatrische patiënten met juveniele idiopathische artritis
In het algemeen waren de bijwerkingen bij kinderen met juveniele idiopathische artritis overeenkomstig in frequentie en type met de bijwerkingen die gezien werden bij volwassenen. Verschillen met volwassenen en andere speciale overwegingen staan beschreven in de volgende paragrafen.

De typen infecties die werden gezien in klinische studies met patiënten van 2 tot 18 jaar met juveniele idiopathische artritis waren meestal licht tot matig en kwamen overeen met de typen infecties die vaak gezien worden bij poliklinische pediatrische patiënten. Ernstige bijwerkingen die werden gerapporteerd omvatten varicella met verschijnselen en symptomen van aseptische meningitis die zonder sequela verdwenen (zie ook rubriek 4.4), appendicitis, gastro-enteritis, depressie/persoonlijkheidsstoornis, huidulcus, oesofagitis/gastritis, septische shock door groep A-streptokokken, diabetes mellitus type I en infectie van weke delen en postoperatieve wonden.

In één onderzoek met kinderen van 4 tot 17 jaar met juveniele idiopathische artritis liepen 43 van de 69 (62%) kinderen een infectie op terwijl ze etanercept kregen gedurende 3 maanden van het onderzoek (deel 1, *open-label*). De frequentie en ernst van de infecties was vergelijkbaar bij 58 patiënten die de 12 maanden durende *open-label* extensietherapie afgerond hadden. De typen en proportie van bijwerkingen bij patiënten met juveniele idiopathische artritis waren gelijk aan die gezien werden in onderzoeken met etanercept bij volwassen patiënten met reumatoïde artritis en waren merendeels licht van aard. Verschillende bijwerkingen werden meer gerapporteerd bij 69 patiënten met juveniele idiopathische artritis die gedurende 3 maanden etanercept kregen dan bij de 349 volwassen patiënten met reumatoïde artritis. Deze omvatten hoofdpijn (19% van de patiënten, 1,7 gebeurtenissen per patiëntjaar), misselijkheid (9%, 1,0 gebeurtenis per patiëntjaar), buikpijn (19%, 0,74 gebeurtenissen per patiëntjaar) en braken (13%, 0,74 gebeurtenissen per patiëntjaar).

Er waren 4 meldingen van het macrofaagactivatiesyndroom in klinische studies met juveniele idiopathische artritis.

Bijwerkingen bij kinderen met plaquepsoriasis
In een 48 weken durend onderzoek met 211 kinderen in de leeftijd van 4 tot 17 jaar met plaquepsoriasis waren de gemelde bijwerkingen vergelijkbaar met de bijwerkingen die in eerdere onderzoeken met volwassenen met plaquepsoriasis werden gezien.

Melding van vermoedelijke bijwerkingen

Het is belangrijk om na toelating van het geneesmiddel vermoedelijke bijwerkingen te melden. Op deze wijze kan de verhouding tussen voordelen en risico's van het geneesmiddel voortdurend worden gevolgd. Beroepsbeoefenaren in de gezondheidszorg wordt verzocht alle vermoedelijke bijwerkingen te melden via

Nederland
Nederlands Bijwerkingen Centrum Lareb
Website: www.lareb.nl

België
Federaal Agentschap voor Geneesmiddelen en Gezondheidsproducten
www.fagg.be
Afdeling Vigilantie:
Website: www.eenbijwerkingmelden.be
e-mail: adr@fagg-afmps.be

4.9 Overdosering

Er werd geen dosisbeperkende toxiciteit waargenomen gedurende klinische studies van patiënten met reumatoïde artritis. De hoogst geëvalueerde dosering was een intraveneuze oplaaddosis van 32 mg/m^2, gevolgd door subcutane doses van 16 mg/m^2, tweemaal per week toegediend. Eén patiënt met reumatoïde artritis diende zichzelf per ongeluk gedurende 3 weken tweemaal per week 62 mg etanercept subcutaan toe zonder bijwerkingen te ervaren. Er is geen bekend antidotum tegen etanercept.

5. FARMACOLOGISCHE EIGENSCHAPPEN

5.1 Farmacodynamische eigenschappen

Farmacotherapeutische categorie: Immunosuppressieve middelen, tumornecrosefactor-alfa-(TNF-α-)remmers, ATC-code: L04AB01

Benepali is een biosimilar. Gedetailleerde informatie is beschikbaar op de website van het Europees Geneesmiddelenbureau (https://www.ema.europa.eu).

Tumornecrosefactor (TNF) is een dominant cytokine in het ontstekingsproces van reumatoïde artritis. Verhoogde TNF-spiegels worden ook gevonden in het synovium en psoriatische plaques van patiënten met arthritis psoriatica en in het serum en synoviale weefsel van patiënten met spondylitis ankylopoetica. Bij plaquepsoriasis, leidt infiltratie door ontstekingscellen waaronder T-cellen, tot verhoogde TNF-spiegels in psoriatische laesies vergeleken met spiegels in onaangetaste huid. Etanercept is een competitieve remmer van de TNF-binding aan de receptoren op het celoppervlak en remt daarmee de biologische activiteit van TNF. TNF en lymfotoxine zijn pro-inflammatoire cytokinen die met twee verschillende receptoren van het celoppervlak binden: de 55-kilodalton (p55) en 75-kilodalton (p75) tumornecrosefactorreceptoren (TNFR's). Beide TNFR's bestaan van nature in membraangebonden en oplosbare vormen. Van oplosbare TNFR's wordt verondersteld dat zij de biologische activiteit van TNF reguleren.

TNF en lymfotoxine bestaan voornamelijk als homotrimeren, waarbij hun biologische activiteit afhankelijk is van *cross-linking* aan celoppervlakgebonden TNFR's. Dimere oplosbare receptoren, zoals etanercept, bezitten een grotere affiniteit voor TNF dan monomere receptoren en zijn aanzienlijk sterkere competitieve remmers van de binding van TNF aan zijn cellulaire receptoren. Daarnaast zorgt het gebruik van een immunoglobuline-Fc-regio als fusie-element in de constructie van een dimere receptor voor een langere serumhalfwaardetijd.

Werkingsmechanisme

Veel aspecten van de gewrichtspathologie in reumatoïde artritis en spondylitis ankylopoetica en de huidpathologie van plaquepsoriasis worden gemedieerd door pro-inflammatoire moleculen die met elkaar verbonden worden in een netwerk dat onder controle staat van TNF. Het werkingsmechanisme van etanercept berust vermoedelijk op een competitieve remming van TNF-binding aan de celoppervlakgebonden TNFR; hierdoor wordt een door TNF-gemedieerde cellulaire respons voorkomen door TNF biologisch inactief te maken. Mogelijk kan etanercept ook biologische responsen moduleren die worden gecontroleerd door additionele, later in het ontstekingsproces werkende moleculen (bijv. cytokines, adhesiemoleculen of proteïnasen) die door TNF worden geïnduceerd of gereguleerd.

Klinische werkzaamheid en veiligheid

Deze paragraaf geeft gegevens weer van vier gerandomiseerde gecontroleerde onderzoeken met volwassenen met reumatoïde artritis, één onderzoek met volwassenen met arthritis psoriatica twee onderzoeken met volwassenen met spondylitis ankylopoetica, één onderzoek met volwassenen met niet-radiografische axiale spondyloartritis, vier onderzoeken met volwassenen met plaquepsoriasis, drie onderzoeken met juveniele idiopathische artritis en één onderzoek met pediatrische patiënten met plaquepsoriasis.

Volwassen patiënten met reumatoïde artritis
De werkzaamheid van etanercept werd vastgesteld in een gerandomiseerd, dubbelblind, placebogecontroleerd onderzoek. Het onderzoek evalueerde 234 volwassen patiënten met actieve reumatoïde artritis (RA) die niet gereageerd hadden op therapie met ten minste één maar niet meer dan vier *disease-modifying antirheumatic drugs* (DMARD's). Doses van 10 mg of 25 mg etanercept of placebo werden tweemaal per week subcutaan toegediend gedurende 6 opeenvolgende maanden. De resultaten van dit gecontroleerde onderzoek werden uitgedrukt in een percentage verbetering in reumatoïde artritis volgens responscriteria van het *American College of Rheumatology* (ACR).

ACR 20- en ACR 50-responsen kwamen meer voor bij patiënten die behandeld werden met etanercept in maand 3 en 6 dan bij patiënten die behandeld werden met placebo (ACR 20: etanercept 62% en 59%, placebo 23% en 11% in respectievelijk maand 3 en 6: ACR 50: etanercept 41% en 40%, placebo 8% en 5% in respectievelijk maand 3 en 6; $p \leq 0,01$ etanercept *versus* placebo op alle tijdstippen voor zowel ACR 20- als ACR 50-responsen).

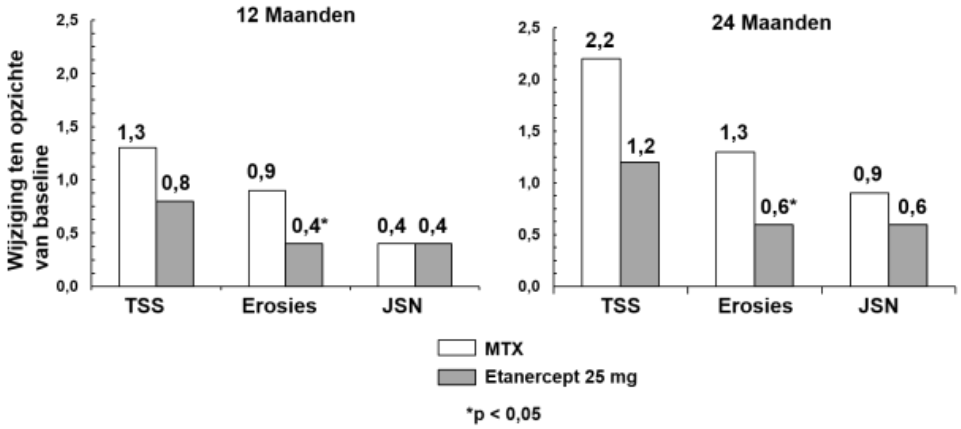
Ongeveer 15% van de patiënten die etanercept kregen, bereikte een ACR 70-respons in maand 3 en maand 6, vergeleken met minder dan 5% in de placeboarm. Onder patiënten die etanercept kregen, verscheen de klinische respons meestal binnen 1 tot 2 weken na het begin van de therapie en bijna altijd binnen 3 maanden. Een dosisrespons werd gezien: resultaten met 10 mg lagen tussen placebo en 25 mg in. Etanercept was significant beter dan placebo in zowel alle componenten van de ACR-criteria als andere maten voor RA-ziekteactiviteit die niet zijn geïncludeerd in de ACR-responscriteria, zoals ochtendstijfheid. Een *Health Assessment Questionnaire* (HAQ), inclusief invaliditeit, vitaliteit, psychische gezondheid, algemene gezondheidstoestand en subdomeinen van artritisgerelateerde gezondheidstoestand werd elke 3 maanden afgenomen gedurende het onderzoek. Alle subdomeinen van de HAQ waren verbeterd bij patiënten die werden behandeld met etanercept vergeleken met controlepatiënten in maand 3 en 6.

Na het beëindigen van de behandeling met etanercept kwamen de symptomen van artritis over het algemeen binnen een maand terug. Uit resultaten van *open-label* onderzoeken bleek dat het opnieuw starten van de behandeling met etanercept na een onderbreking van maximaal 24 maanden resulteerde in gelijke omvang van de respons als bij patiënten die etanercept kregen zonder onderbreking van de therapie. In *open-label* verlengde behandelingsonderzoeken waarin patiënten etanercept kregen toegediend zonder onderbreking, werden aanhoudende duurzame responsen waargenomen tot 10 jaar.

De werkzaamheid van etanercept werd vergeleken met methotrexaat in een derde gerandomiseerd actiefgecontroleerd onderzoek met geblindeerde radiografische evaluaties als primair eindpunt bij 632 volwassen patiënten met actieve reumatoïde artritis (minder dan 3 jaar ziekteduur), die nooit met methotrexaat behandeld waren. Doses van 10 mg of 25 mg etanercept werden tweemaal per week gedurende maximaal 24 maanden subcutaan (SC) toegediend. De doses methotrexaat werden verhoogd van 7,5 mg per week tot een maximum van 20 mg per week gedurende de eerste 8 weken van de studie en voortgezet tot maximaal 24 maanden. De klinische verbetering, waaronder intrede van werking binnen 2 weken die gezien werd met 25 mg etanercept, was vergelijkbaar met de vorige onderzoeken en bleef in stand tot 24 maanden. Bij aanvang hadden patiënten een matige graad van invaliditeit, met gemiddelde HAQ-scores van 1,4 tot 1,5. Behandeling met 25 mg etanercept resulteerde in een substantiële verbetering in maand 12, waarbij ongeveer 44% van de patiënten een normale HAQ-score (lager dan 0,5) bereikte. Dit voordeel werd behouden in het tweede jaar van dit onderzoek.

In dit onderzoek werd structurele schade van de gewrichten radiografisch bepaald en weergegeven als verandering in de *Total Sharp Score* (TSS) en zijn componenten de *Erosion Score* en de *Joint Space Narrowing Score* (JSN). Röntgenfoto's van handen/polsen en voeten werden gelezen bij aanvang en in maand 6, 12 en 24. De dosis van 10 mg etanercept had consequent minder effect op structurele schade dan de dosis van 25 mg. Etanercept 25 mg was significant beter dan methotrexaat met betrekking tot *Erosion Scores* zowel in maand 12 als in maand 24. De verschillen tussen methotrexaat en etanercept 25 mg in TSS en JSN waren niet statistisch significant. De resultaten zijn weergegeven in de onderstaande afbeelding.

Radiografische progressie: vergelijking van etanercept *versus* methotrexaat bij patiënten met RA met een ziekteduur van < 3 jaar



In een ander actiefgecontroleerd, dubbelblind, gerandomiseerd onderzoek werden klinische werkzaamheid, veiligheid en radiografische progressie bij RA-patiënten die behandeld werden met etanercept alleen (tweemaal per week 25 mg), methotrexaat alleen (7,5 tot 20 mg per week, mediane dosis 20 mg) en de combinatie van etanercept en methotrexaat gelijktijdig gestart, vergeleken bij 682 volwassen patiënten met actieve reumatoïde artritis met een ziekteduur van 6 maanden tot 20 jaar (mediaan 5 jaar) en die een minder dan bevredigende respons hadden op ten minste 1 DMARD anders dan methotrexaat.

Patiënten in de therapiegroep die etanercept in combinatie met methotrexaat kreeg, hadden significant hogere ACR 20-, ACR 50- en ACR 70-responsen en verbetering van DAS- en HAQ-scores in zowel week 24 als week 52 dan patiënten in elk van beide monotherapiegroepen (resultaten zijn weergegeven in de onderstaande tabel). Significante voordelen van etanercept in combinatie met methotrexaat in vergelijking met monotherapie van etanercept of van methotrexaat werden ook na 24 maanden waargenomen.

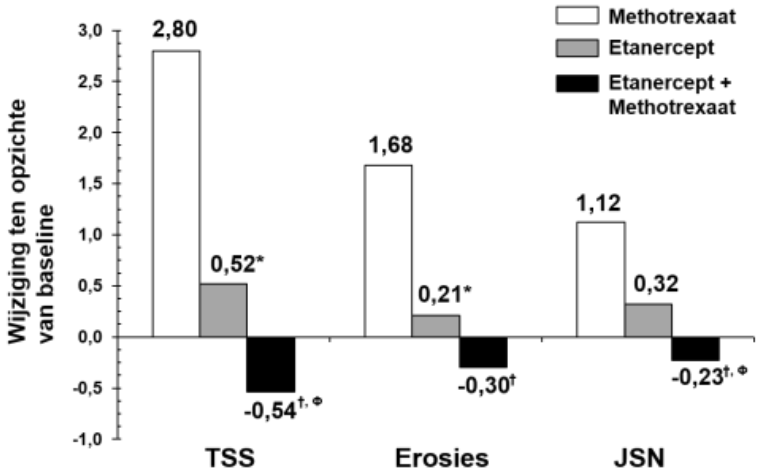
Klinische werkzaamheidsresultaten in maand 12: vergelijking van etanercept *versus* methotrexaat *versus* etanercept in combinatie met methotrexaat bij patiënten met RA met een ziekteduur van 6 maanden tot 20 jaar

Eindpunt		Methotrexaat (n = 228)	Etanercept (n = 223)	Etanercept + methotrexaat (n = 231)
ACR-responsen[a]	ACR 20	58,8%	65,5%	74,5%†, Φ
	ACR 50	36,4%	43,0%	63,2%†, Φ
	ACR 70	16,7%	22,0%	39,8%†, Φ
DAS	(Score[b]) Aanvang	5,5	5,7	5,5
	(Score[b]) Week 52	3,0	3,0	2,3†, Φ
	Remissie[c]	14%	18%	37%†, Φ
HAQ	Uitgangswaarde	1,7	1,7	1,8
	Week 52	1,1	1,0	0,8†, Φ

[a] Patiënten die het onderzoek van 12 maanden niet voltooiden, zijn als non-responders beschouwd.
[b] Waarden voor *Disease Activity Score* (DAS) zijn gemiddelden.
[c] Remissie is gedefinieerd als DAS < 1,6.
Paarsgewijze vergelijking p-waarden: † = p < 0,05 voor vergelijkingen van etanercept + methotrexaat *versus* methotrexaat en Φ = p < 0,05 voor vergelijkingen van etanercept + methotrexaat *versus* etanercept.

In maand 12 was de radiografische progressie significant minder in de etanerceptgroep dan in de methotrexaatgroep, terwijl de combinatie significant beter was dan beide monotherapieën wat betreft vertraging van radiografische progressie (zie onderstaande afbeelding).

Radiografische progressie: vergelijking van etanercept *versus* methotrexaat *versus* etanercept in combinatie met methotrexaat bij patiënten met RA met een ziekteduur van 6 maanden tot 20 jaar (resultaten in maand 12)



Paarsgewijze vergelijking p-waarden: * = p < 0,05 voor vergelijkingen van etanercept *versus* methotrexaat, † = p < 0,05 voor vergelijkingen van etanercept + methotrexaat *versus* methotrexaat en Φ = p < 0,05 voor vergelijkingen van etanercept + methotrexaat *versus* etanercept.

Significante voordelen van etanercept in combinatie met methotrexaat in vergelijking met monotherapie van etanercept of van methotrexaat werden ook in maand 24 waargenomen. Evenzo zijn de significante voordelen van etanercept als monotherapie in vergelijking met methotrexaatmonotherapie ook in maand 24 waargenomen.

In een analyse waarin alle patiënten die om welke reden dan ook met het onderzoek waren gestopt als progressief werden beschouwd, was het percentage patiënten zonder progressie (TSS-verandering ≤ 0,5) in maand 24 hoger in de groep die etanercept in combinatie met methotrexaat kreeg dan in de groepen die alleen etanercept of alleen methotrexaat kregen (respectievelijk 62%, 50% en 36%; p < 0,05). Het verschil tussen alleen etanercept en alleen methotrexaat was ook significant (p < 0,05). Onder de patiënten die de volledige therapie van 24 maanden in het onderzoek hadden afgemaakt, waren de percentages van patiënten zonder progressie respectievelijk 78%, 70% en 61%.

De veiligheid en werkzaamheid van 50 mg etanercept (twee subcutane injecties van 25 mg), eenmaal per week toegediend, werden geëvalueerd in een dubbelblind, placebogecontroleerd onderzoek met 420 patiënten met actieve RA. In dit onderzoek kregen 53 patiënten placebo, 214 patiënten kregen eenmaal per week 50 mg etanercept en 153 patiënten kregen tweemaal per week 25 mg etanercept. De veiligheids- en werkzaamheidsprofielen van de twee behandelingsregimes met etanercept waren in week 8 vergelijkbaar in hun effect op verschijnselen en symptomen van RA; data in week 16 vertoonden geen vergelijkbaarheid (non-inferioriteit) tussen de twee therapieën. Een enkele injectie etanercept van 50 mg/ml bleek bio-equivalent aan twee gelijktijdige injecties van 25 mg/ml.

Volwassen patiënten met arthritis psoriatica
De werkzaamheid van etanercept werd vastgesteld in een gerandomiseerd, dubbelblind, placebogecontroleerd onderzoek bij 205 patiënten met arthritis psoriatica. Patiënten hadden een leeftijd tussen 18 en 70 jaar en hadden actieve arthritis psoriatica (≥ 3 gezwollen gewrichten en ≥ 3 gevoelige gewrichten) in ten minste een van de volgende vormen: (1) distale interfalangeale (DIP) betrokkenheid; (2) polyarticulaire artritis (afwezigheid van reumatoïde nodules en aanwezigheid van psoriasis); (3) arthritis mutilans; (4) asymmetrische arthritis psoriatica; of (5) spondylitisachtige ankylose. De patiënten hadden ook plaquepsoriasis met een kwalificerende doellaesie ≥ 2 cm in diameter.

De patiënten werden eerder behandeld met NSAID's (86%), DMARD's (80%) en corticosteroïden (24%). Patiënten die op dat moment behandeld werden met methotrexaat (stabiel gedurende ≥ 2 maanden) konden een stabiele dosis methotrexaat ≤ 25 mg/week methotrexaat blijven gebruiken. Doses van 25 mg etanercept (gebaseerd op dosisbepalingsonderzoeken bij patiënten met reumatoïde artritis) of placebo werden subcutaan toegediend tweemaal per week gedurende 6 maanden. Aan het eind van het dubbelblinde onderzoek konden de patiënten deelnemen aan een langetermijn *open-label* verlengingsonderzoek voor een totale duur van maximaal 2 jaar.

Klinische responsen werden uitgedrukt in percentages van patiënten die de ACR 20-, ACR 50- en ACR 70-respons bereikten en percentages met verbetering van *Psoriatic Artritis Response Criteria* (PsARC). De resultaten zijn samengevat in de onderstaande tabel.

Responsen van patiënten met arthritis psoriatica in een placebogecontroleerde studie

Arthritis psoriatica-respons		**Percentage patiënten**	
		Placebo n = 104	**Etanercept[a] n = 101**
ACR 20	Maand 3	15	59[b]
	Maand 6	13	50[b]
ACR 50	Maand 3	4	38[b]
	Maand 6	4	37[b]
ACR 70	Maand 3	0	11[b]
	Maand 6	1	9[c]
PsARC	Maand 3	31	72[b]
	Maand 6	23	70[b]

[a] 25 mg etanercept SC tweemaal per week
[b] p < 0,001, etanercept *versus* placebo
[c] p < 0,01, etanercept *versus* placebo

Bij de patiënten met arthritis psoriatica die etanercept kregen, waren de klinische responsen duidelijk bij het eerste bezoek (in week 4) en bleven gehandhaafd gedurende 6 maanden van behandeling. Etanercept was significant beter dan placebo in alle maten van ziekteactiviteit (p < 0,001) en de responsen waren vergelijkbaar met en zonder gelijktijdige methotrexaattherapie. De kwaliteit van leven bij patiënten met arthritis psoriatica werd op ieder tijdspunt bepaald met behulp van de invaliditeitsindex van de HAQ. De invaliditeitsindexscore was significant verbeterd op alle tijdspunten bij patiënten met arthritis psoriatica die behandeld werden met etanercept, in vergelijking met placebo (p < 0,001).

Radiografische veranderingen werden in het arthritis psoriatica-onderzoek geëvalueerd. Radiografische beelden van handen en polsen werden verkregen bij aanvang en in maand 6, 12 en 24. De gemodificeerde TSS in maand 12 wordt in onderstaande tabel weergegeven. In een analyse waarin alle patiënten die om welke reden dan ook met het onderzoek waren gestopt als progressief werden beschouwd, was het percentage patiënten zonder progressie (TSS-verandering ≤ 0,5) in maand 12 hoger in de groep die etanercept kreeg dan in de placebogroep (respectievelijk 73% *versus* 47%, p ≤0,001). Het effect van etanercept op radiografische progressie werd gehandhaafd bij patiënten bij wie de behandeling werd voortgezet gedurende het tweede jaar. De vertraging van perifere gewrichtsschade werd waargenomen bij patiënten met polyarticulaire symmetrische gewrichtsaandoeningen.

Gemiddelde (SF) verandering in totale *sharp-score* op jaarbasis ten opzichte van baseline

Tijd	**Placebo (n = 104)**	**Etanercept (n = 101)**
Maand 12	1,00 (0,29)	-0,03 (0,09)[a]

SF = standaardfout
[a] p = 0,0001

Behandeling met etanercept resulteerde in verbetering van lichamelijk functioneren gedurende de dubbelblinde periode en dit voordeel werd gehandhaafd gedurende de blootstelling op langere termijn van maximaal 2 jaar.

Er is onvoldoende bewijs voor de werkzaamheid van etanercept bij patiënten met spondylitis ankylopoetica-achtige en arthritis mutilans psoriatische artropathieën vanwege het kleine aantal patiënten dat werd bestudeerd.

Er is geen onderzoek uitgevoerd onder patiënten met arthritis psoriatica waarbij gebruik werd gemaakt van het doseringsregime van 50 mg eenmaal per week. Bewijs van werkzaamheid van het doseringsregime van eenmaal per week bij deze patiëntenpopulatie is gebaseerd op data uit het onderzoek bij patiënten met spondylitis ankylopoetica.

Volwassen patiënten met spondylitis ankylopoetica
De werkzaamheid van etanercept bij spondylitis ankylopoetica werd onderzocht in 3 gerandomiseerde, dubbelblinde onderzoeken die de toediening van tweemaal per week 25 mg etanercept vergeleken met placebo. In totaal werden er 401 patiënten geïncludeerd waarvan er 203 werden behandeld met etanercept. In de grootste van deze onderzoeken (n = 277) werden patiënten geïncludeerd in de leeftijd van 18 tot 70 jaar met actieve spondylitis ankylopoetica gedefinieerd als scores op een visuele analoge schaal (VAS) van ≥ 30 voor de gemiddelde duur en intensiteit van ochtendstijfheid plus VAS-scores van ≥ 30 voor ten minste 2 van de volgende 3 parameters: algemene beoordeling van de patiënt; gemiddelde van VAS-waarden voor nachtelijke pijn in de rug en totale pijn in de rug; gemiddelde van 10 vragen van de *Bath Ankylosing Spondylitis Functional Index* (BASFI). Patiënten die DMARD's, NSAID's of corticosteroïden toegediend kregen konden hiermee doorgaan met stabiele doses. Patiënten met algehele ankylose van de wervelkolom werden niet geïncludeerd in het onderzoek. Doses van 25 mg etanercept (gebaseerd op dosisbepalingsonderzoeken bij patiënten met reumatoïde artritis) of placebo werden subcutaan toegediend tweemaal per week gedurende 6 maanden bij 138 patiënten.

De primaire maat voor werkzaamheid (ASAS 20) was een verbetering van ≥ 20% op ten minste 3 van de 4 *Assessment in Ankylosing Spondylitis*-(ASAS-)gebieden (algemene beoordeling van de patiënt, pijn in de rug, BASFI en ontsteking) en afwezigheid van verslechtering op het overige gebied. ASAS 50- en ASAS 70-responsen gebruikten dezelfde criteria met respectievelijk een verbetering van 50% en een verbetering van 70%.

Vergeleken met placebo resulteerde de behandeling met etanercept al 2 weken na de start van de therapie in een significante verbetering van de ASAS 20, ASAS 50 en ASAS 70.

Responsen van patiënten met spondylitis ankylopoetica in een placebogecontroleerd onderzoek

	Percentage patiënten	
Spondylitis ankylopoetica-respons	**Placebo n = 139**	**Etanercept n = 138**
ASAS 20		
Week 2	22	46[a]
Maand 3	27	60[a]
Maand 6	23	58[a]
ASAS 50		
Week 2	7	24[a]
Maand 3	13	45[a]
Maand 6	10	42[a]
ASAS 70		
Week 2	2	12[b]
Maand 3	7	29[b]
Maand 6	5	28[b]

[a] p < 0,001, etanercept *versus* placebo
[b] p = 0,002, etanercept *versus* placebo

Bij patiënten met spondylitis ankylopoetica die etanercept kregen, waren de klinische responsen duidelijk bij het eerste bezoek (week 2) en bleven gehandhaafd gedurende 6 maanden behandeling. Responsen waren vergelijkbaar bij patiënten die wel of niet gelijktijdige therapie kregen bij aanvang.

Vergelijkbare resultaten werden verkregen in 2 kleinere onderzoeken van spondylitis ankylopoetica.

In een vierde onderzoek werden de veiligheid en werkzaamheid van 50 mg etanercept (twee SC injecties van 25 mg), eenmaal per week toegediend *versus* 25 mg etanercept tweemaal per week toegediend geëvalueerd in een dubbelblind, placebogecontroleerd onderzoek onder 356 patiënten met actieve spondylitis ankylopoetica. De veiligheids- en werkzaamheidsprofielen van het doseringsregime van eenmaal per week 50 mg en het doseringsregime van tweemaal per week 25 mg waren vergelijkbaar.

Volwassen patiënten met niet-radiografisch waarneembare axiale spondyloartritis

Onderzoek 1
De werkzaamheid van etanercept bij patiënten met niet-radiografisch waarneembare axiale spondyloartritis (nr-AxSpa) werd onderzocht in een gerandomiseerd, 12 weken durend, dubbelblind, placebogecontroleerd onderzoek. In het onderzoek werden 215 volwassen patiënten geëvalueerd (aangepaste *intent-to-treat*-populatie) met actieve nr-AxSpa (18 tot 49 jaar oud), gedefinieerd als die patiënten die voldeden aan de ASAS-classificatiecriteria voor axiale spondyloartritis, maar die niet voldeden aan de gewijzigde *New York*-criteria voor AS. Patiënten dienden ook een ontoereikende respons op of intolerantie voor twee of meer NSAID's te hebben. In de dubbelblinde periode kregen patiënten gedurende 12 weken wekelijks 50 mg etanercept of placebo. De primaire maat voor werkzaamheid (ASAS 40) was een verbetering van 40% op minstens drie van de vier ASAS-gebieden en afwezigheid van verslechtering op het overige gebied. De dubbelblinde periode werd gevolgd door een *open-label* periode waarin alle patiënten gedurende nog eens 92 weken wekelijks 50 mg etanercept kregen. De ontsteking werd bij aanvang van het onderzoek (uitgangswaarde) en in week 12 en in week 104 beoordeeld aan de hand van MRI's van het sacro-iliacaal gewricht en de wervelkolom.

Vergeleken met placebo resulteerde de behandeling met etanercept in een statistisch significante verbetering van de ASAS 40, ASAS 20 en ASAS 5/6. Er werd ook een significante verbetering waargenomen voor de ASAS gedeeltelijke remissie en voor BASDAI 50. Onderstaande tabel geeft de resultaten in week 12 weer.

Werkzaamheidsrespons in placebogecontroleerd nr-AxSpa-onderzoek: percentage patiënten dat eindpunten bereikt

Dubbelblinde klinische responsen in week 12	**Placebo n = 106 tot 109***	**Etanercept n = 103 tot 105***
ASAS** 40	15,7	32,4[b]
ASAS 20	36,1	52,4[c]
ASAS 5/6	10,4	33,0[a]
ASAS - gedeeltelijke remissie	11,9	24,8[c]
BASDAI***50	23,9	43,8[b]

*Van sommige patiënten werden niet voor elk eindpunt volledige gegevens ontvangen
**ASAS=*Assessments in Spondyloarthritis International Society*
****Bath Ankylosing Spondylitis Disease Activity Index*
[a]: p < 0,001; [b]: < 0,01 en [c]: < 0,05, respectievelijk tussen etanercept en placebo

In week 12 was er een statistisch significante verbetering in de SPARCC (*Spondyloarthritis Research Consortium of Canada*)-score voor het sacro-iliacale (SI-) gewricht gemeten door MRI voor patiënten die etanercept kregen. Gecorrigeerde gemiddelde verandering ten opzichte van baseline was 3,8 voor de met etanercept behandelde (n = 95) *versus* 0,8 voor de met placebo behandelde (n = 105) patiënten (p < 0,001). In week 104 was de gemiddelde verandering ten opzichte van de uitgangswaarde in de SPARCC-score, zoals gemeten aan de hand van MRI bij alle met etanercept behandelde patiënten, 4,64 voor het SI-gewricht (n = 153) en 1,40 voor de wervelkolom (n = 154).

Etanercept vertoonde een statistisch significante grotere verbetering vanaf baseline tot week 12 in vergelijking met placebo bij de meeste beoordelingen van gezondheidsgerelateerde kwaliteit van leven en fysiek functioneren, waaronder BASFI (*Bath Ankylosing Spondylitis Functional Index*), *EuroQol 5D Overall Health State Score* en *SF-36 Physical Component Score*.

Patiënten met nr-AxSpa die etanercept kregen, hadden een duidelijke klinische respons bij het eerste bezoek (2 weken). Deze bleef gehandhaafd tijdens de 2 jaar durende therapie. De verbeteringen in gezondheidsgerelateerde kwaliteit van leven en fysieke functie bleven ook gehandhaafd tijdens de 2 jaar durende therapie. De gegevens van deze 2-jarige periode lieten geen nieuwe veiligheidsbevindingen zien. In week 104 waren 8 patiënten gevorderd tot een bilaterale graad 2-score. Deze score is vastgesteld met behulp van spinale radiografie volgens de gewijzigde New York radiologische criteria, wat een indicatie is voor axiale spondylartropathie.

Onderzoek 2
In dit multicenter, open-label fase 4-onderzoek met 3 perioden is de stopzetting en herhalingsbehandeling van etanercept geëvalueerd bij patiënten met actieve nr-AxSpa die een toereikende respons (inactieve ziekte gedefinieerd als *Ankylosing Spondylitis Disease Activity Score* (ASDAS) C-reactief proteïne (CRP) van minder dan 1,3) bereikten na 24 weken behandeling.

209 volwassen patiënten met actieve nr-AxSpa (18 tot 49 jaar oud) ontvingen wekelijks open-label etanercept 50 mg plus een stabiele achtergrond-NSAID in de optimale getolereerde anti-inflammatoire dosering gedurende 24 weken in periode 1. Actieve nr-AxSpa werd gedefinieerd als die patiënten die voldeden aan de *Assessment of SpondyloArthritis International Society* (ASAS)-classificatiecriteria voor axiale spondyloartritis (maar niet voldeden aan de gewijzigde New York criteria voor AS), met positieve MRI-bevindingen (actieve ontsteking op MRI die sterk wijst op sacro-iliïtis geassocieerd met SpA) en/of positieve hsCRP (gedefinieerd als high-sensitivity C-reactief proteïne [hsCRP] >3 mg/l), en actieve symptomen gedefinieerd door een ASDAS CRP groter dan of gelijk aan 2,1 bij het screeningbezoek. Patiënten dienden ook een ontoereikende respons op of intolerantie voor twee of meer NSAID's te hebben. In week 24 bereikten 119 (57%) patiënten inactieve ziekte. Deze patiënten werden opgenomen in periode 2, een 40 weken durende stopfase waarin patiënten stopten met etanercept, maar wel doorgingen met de achtergrond-NSAID. De primaire maat voor werkzaamheid was het optreden van opvlamming (gedefinieerd als een ASDAS erytrocytenbezinkingssnelheid (BSE) groter dan of gelijk aan 2,1) binnen 40 weken na de stopzetting van etanercept. Patiënten bij wie een opvlamming optrad kregen gedurende 12 weken een wekelijkse herhalingsbehandeling met etanercept 50 mg (periode 3).

In periode 2 steeg de proportie van de patiënten met ≥1 opvlamming van 22% (25/112) in week 4 naar 67% (77/115) in week 40. In het algemeen ervoer 75% (86/115) van de patiënten een opvlamming op enig moment binnen de 40 weken na stopzetting van etanercept.

Het belangrijkste secundaire doel van onderzoek 2 was het inschatten van de tijd tot opvlamming van de ziekte na stopzetting van etanercept en daarnaast de tijd tot opvlamming van de ziekte te vergelijken met patiënten uit onderzoek 1 die voldeden aan de toelatingsvereisten voor de stopfase van onderzoek 2 en die behandeling met etanercept voortzetten.

De mediane tijd tot opvlamming van de ziekte na stopzetting van etanercept was 16 weken (95%-BI: 13-24 weken). Minder dan 25% van de patiënten in onderzoek 1 bij wie de behandeling niet werd stopgezet, ervoer een opvlamming gedurende dezelfde 40 weken als die in periode 2 van onderzoek 2. De tijd tot opvlamming van de ziekte was statistisch significant korter bij patiënten die de behandeling met etanercept stopzetten (onderzoek 2), vergeleken met patiënten waarbij de behandeling met etanercept door bleef gaan (onderzoek 1), p<0,0001.

Van de 87 patiënten die in periode 3 werden opgenomen en gedurende 12 weken een wekelijkse herhalingsbehandeling met etanercept 50 mg kregen, bereikte 62% (54/87) opnieuw een inactieve ziekte, waarbij 50% van hen dit binnen 5 weken bereikte (95%-BI: 4-8 weken).

Volwassen patiënten met plaquepsoriasis
Etanercept wordt aanbevolen voor gebruik bij patiënten, zoals gedefinieerd in rubriek 4.1. Patiënten met "onvoldoende respons" in de doelpopulatie worden gedefinieerd als onvoldoende respons (PASI < 50 of PGA minder dan goed) of verergering van de ziekte tijdens de behandeling, en die adequaat gedoseerd werden gedurende een voldoende lange periode om respons te beoordelen met ten minste één van de drie voornaamste beschikbare systemische therapieën.

De werkzaamheid van etanercept *versus* andere systemische therapieën bij patiënten met matige tot ernstige psoriasis (responsief op andere systemische therapieën) is niet geëvalueerd in onderzoeken met een directe vergelijking tussen etanercept met andere systemische therapieën. In plaats daarvan zijn de veiligheid en werkzaamheid van etanercept onderzocht in vier gerandomiseerde, dubbelblinde, placebogecontroleerde onderzoeken. Het primaire eindpunt voor werkzaamheid in alle vier de onderzoeken was de proportie van de patiënten per behandelgroep dat PASI 75 bereikt had (ten minste een verbetering van 75% in de *Psoriasis Area and Severity Index*-score vanaf aanvang) in week 12.

Onderzoek 1 was een fase II-onderzoek bij patiënten ≥ 18 jaar met actieve maar klinisch stabiele plaquepsoriasis waar ≥ 10% van het lichaamsoppervlak bij betrokken was. Honderdentwaalf (112) patiënten werden gerandomiseerd en kregen tweemaal per week een dosis van 25 mg etanercept (n = 57) of placebo (n = 55) gedurende 24 weken.

Onderzoek 2 evalueerde 652 patiënten met chronische plaquepsoriasis met gebruik van dezelfde inclusiecriteria als in onderzoek 1 met de toevoeging van een minimale *Psoriasis Area and Severity Index* (PASI) van 10 bij de screening. Etanercept werd toegediend in doseringen van eenmaal per week 25 mg, tweemaal per week 25 mg of tweemaal per week 50 mg gedurende 6 opeenvolgende maanden. Gedurende de eerste 12 weken van de dubbelblinde behandelingsperiode kregen de patiënten placebo of een van de drie bovengenoemde etanerceptdoseringen. Na 12 weken van behandeling begonnen de patiënten in de placebogroep een geblindeerde behandeling met etanercept (25 mg tweemaal per week); patiënten in de actieve behandelingsgroepen continueerden tot week 24 de dosis waarvoor zij oorspronkelijk gerandomiseerd waren.

Onderzoek 3 evalueerde 583 patiënten en had dezelfde inclusiecriteria als onderzoek 2. Patiënten in dit onderzoek kregen een dosis van 25 mg of 50 mg etanercept of placebo tweemaal per week gedurende 12 weken en daarna kregen alle patiënten *open-label* 25 mg etanercept tweemaal per week voor nog eens 24 weken.

Onderzoek 4 evalueerde 142 patiënten en had vergelijkbare inclusiecriteria als onderzoek 2 en 3. Patiënten in dit onderzoek kregen een dosis van 50 mg etanercept of placebo eenmaal per week gedurende 12 weken en daarna kregen alle patiënten *open-label* 50 mg etanercept eenmaal per week gedurende nog eens 12 weken.

Bij onderzoek 1 bereikte van de met etanercept behandelde groep patiënten een significant grotere proportie patiënten een PASI 75-respons in week 12 (30%) vergeleken met de placebogroep (2%) (p < 0,0001). In week 24 had 56% van de patiënten in de met etanercept behandelde groep de PASI 75 bereikt vergeleken met 5% van de met placebo-behandelde patiënten. De belangrijkste resultaten uit onderzoek 2, 3 en 4 staan hieronder vermeld.

Responsen van patiënten met psoriasis in onderzoek 2, 3 en 4

Respons (%)	Onderzoek 2					Onderzoek 3			Onderzoek 4		
	Placebo	Etanercept				Placebo	Etanercept		Placebo	Etanercept	
		25 mg BIW (tweemaal per week)		50 mg BIW (tweemaal per week)			25 mg BIW (tweemaal per week)	50 mg BIW (tweemaal per week)		50 mg QW (eenmaal per week)	50 mg QW (eenmaal per week)
	n = 166	n = 162	n = 162	n = 164	n = 164	n = 193	n = 196	n = 196	n = 46	n = 96	n = 90
	wk 12	wk 12	wk 24[a]	wk 12	wk 24[a]	wk 12	wk 12	wk 12	wk 12	wk 12	wk 24[a]
PASI 50	14	58*	70	74*	77	9	64*	77*	9	69*	83
PASI 75	4	34*	44	49*	59	3	34*	49*	2	38*	71
DSGA[b], schoon of bijna schoon	5	34*	39	49*	55	4	39*	57*	4	39*	64

* p ≤ 0,0001 vergeleken met placebo
[a] Er zijn in onderzoek 2 en 4 geen statistische vergelijkingen met placebo gemaakt in week 24 omdat de oorspronkelijke placebogroep vanaf week 13 tot week 24 25 mg etanercept 2x/week of 50 mg eenmaal per week kreeg.
[b] *Dermatologist Static Global Assessment*. Schoon of bijna schoon gedefinieerd als 0 of 1 op een schaal van 0 tot 5.

Bij de patiënten met plaquepsoriasis die etanercept kregen, waren tijdens het eerste bezoek (week 2) significante responsen zichtbaar ten opzichte van placebo, die gehandhaafd bleven gedurende 24 weken van therapie.

Onderzoek 2 had ook een geneesmiddelvrije periode gedurende welke bij patiënten die in week 24 een PASI-verbetering van ten minste 50% bereikten de behandeling werd gestopt. Patiënten werden geobserveerd zonder behandeling voor het voorkomen van rebound (PASI ≥ 150% van de uitgangswaarde) en voor de tijd tot relaps (gedefinieerd als verlies van ten minste de helft van de verbetering bereikt tussen baseline en week 24). Gedurende de geneesmiddelvrije periode keerden de symptomen van psoriasis geleidelijk terug met een gemiddelde tijd tot terugkeer van de ziekte van 3 maanden. Er werden geen opvlamming als reboundeffect en geen aan psoriasis gerelateerde ernstige bijwerkingen waargenomen. Er was enig bewijs dat ondersteunde dat herbehandeling met etanercept bij patiënten met initiële respons op de behandeling gunstig zou kunnen zijn.

In onderzoek 3 behield de meerderheid van de patiënten (77%) die initieel gerandomiseerd waren op 50 mg tweemaal per week en waarvan de dosis etanercept in week 12 tot 25 mg tweemaal per week verlaagd werd hun PASI 75-respons tot week 36. Voor patiënten die 25 mg tweemaal per week kregen gedurende het hele onderzoek, zette de verbetering in respons zich door tussen week 12 en 36.

In onderzoek 4 bereikte in de met etanercept behandelde groep een grotere proportie patiënten PASI 75 in week 12 (38%) vergeleken met de placebogroep (2%) ($p < 0,0001$). Voor patiënten die gedurende het hele onderzoek 50 mg eenmaal per week kregen, bleven de werkzaamheidsresponsen verbeteren: 71% van de patiënten bereikte PASI 75 in week 24.

In *open-label* langetermijnonderzoeken (tot 34 maanden) waarin etanercept werd gegeven zonder onderbreking hielden de klinische responsen aan en de veiligheid was vergelijkbaar met die gevonden in kortetermijnonderzoeken.

Uit een analyse van klinische studiegegevens bleek dat er geen ziektekenmerken bij aanvang zijn die artsen zouden kunnen helpen bij het kiezen van de meest geschikte doseringsmogelijkheid (onderbroken of continu). Dientengevolge dient de keuze voor onderbroken of continue behandeling te zijn gebaseerd op het oordeel van de arts en de individuele behoeften van de patiënt.

Antilichamen tegen etanercept
In het serum van een aantal met etanercept behandelde patiënten zijn antilichamen tegen etanercept gedetecteerd. Deze antilichamen zijn over het algemeen niet-neutraliserend en van voorbijgaande aard. Er lijkt geen correlatie te bestaan tussen antilichaamvorming en klinisch effect of bijwerkingen.

Pediatrische patiënten

Pediatrische patiënten met juveniele idiopathische artritis
De veiligheid en werkzaamheid van etanercept zijn vastgesteld in een tweedelig onderzoek met 69 kinderen met polyarticulair verlopende juveniele idiopathische artritis waarbij de juveniele idiopathische artritis op verschillende wijzen was begonnen (polyartritis, pauciartritis, systemisch begin). Patiënten van 4 tot 17 jaar met matig tot ernstig actieve polyarticulair verlopende juveniele idiopathische artritis die niet reageerden op methotrexaat of methotrexaat niet verdroegen, werden geïncludeerd; patiënten bleven op een stabiele dosis van één niet-steroïdale ontstekingsremmend geneesmiddel en/of prednison (<0,2 mg/kg/dag of 10 mg maximaal). In deel 1 kregen alle patiënten 0,4 mg/kg (maximaal 25 mg per dosis) etanercept subcutaan tweemaal per week. In deel 2 werden de patiënten met een klinische respons op dag 90 gerandomiseerd naar continuering van etanercept of placebo gedurende 4 maanden en beoordeeld op opvlamming van de ziekte. De respons werd gemeten met behulp van de ACR Pedi 30, gedefinieerd als 30% verbetering in ten minste drie uit zes en 30% verslechtering in niet meer dan één uit zes JCA-kerncriteria, waaronder het aantal actieve gewrichten, bewegingsbeperking, globale beoordeling door arts en patiënt/ouders, functionele beoordeling en bezinkingssnelheid erytrocyten (BSE). Opvlamming van de ziekte werd gedefinieerd als 30% verslechtering in drie uit zes JCA-kerncriteria en 30% verbetering in niet meer dan één uit zes JCA kerncriteria en een minimum van twee actieve gewrichten.

In deel 1 van het onderzoek lieten 51 van de 69 patiënten (74%) een klinische respons zien en werden ingesloten in deel 2. In deel 2 ervoeren 6 uit 25 (24%) patiënten die op etanercept bleven opvlamming van de ziekte, vergeleken met 20 uit 26 patiënten (77%) die placebo kregen (p=0,007). Vanaf de start van deel 2 was de mediane tijd tot het plotseling opkomen van de ziekte 116 dagen voor patiënten die etanercept kregen en 28 dagen voor patiënten die placebo kregen. Van de patiënten die een klinische respons na 90 dagen lieten zien en in deel 2 van het onderzoek werden opgenomen, verbeterden enkele patiënten die op etanercept bleven verder van maand drie tot maand 7, terwijl degenen die placebo kregen niet verbeterden.

In een open-label veiligheidsextensieonderzoek hebben 58 pediatrische patiënten uit het bovengenoemd onderzoek (vanaf de leeftijd van 4 jaar bij start van inclusie) de toediening van etanercept gecontinueerd voor een periode tot 10 jaar. Het percentage ernstige bijwerkingen en ernstige infecties nam niet toe tijdens langdurige blootstelling.

Langetermijnveiligheid van etanercept-monotherapie (n=103), etanercept plus methotrexaat (n=294), of methotrexaatmonotherapie (n=197) is beoordeeld tot 3 jaar in een register van 594 kinderen van 2 tot 18 jaar oud met juveniele idiopathische artritis, van wie 39 kinderen 2 tot 3 jaar oud waren. Alles beschouwd werden infecties vaker gerapporteerd bij patiënten die behandeld zijn met etanercept in vergelijking met methotrexaat alleen (3,8 versus 2%), en de met etanercept geassocieerde infecties waren ernstiger van aard.

In een ander open-label, eenarmig onderzoek (n = 127) zijn 60 patiënten met uitgebreide oligoartritis (EO, *Extended Oligoarthritis*) (15 patiënten van 2 tot 4 jaar, 23 patiënten van 5 tot 11 jaar en 22 patiënten van 12 tot 17 jaar), 38 patiënten met enthesitis-gerelateerde artritis (12 tot 17 jaar) en 29 patiënten met arthritis psoriatica (12 tot 17 jaar) behandeld met etanercept in een wekelijkse dosering van 0,8 mg/kg (tot een maximum van 50 mg per dosis) gedurende 12 weken. Bij ieder van de JIA-subtypes bereikte het merendeel van de patiënten de ACR Pedi 30-criteria en liet klinische verbetering zien op de secundaire eindpunten zoals aantal gevoelige gewrichten en globale beoordeling door de arts. Het veiligheidsprofiel was consistent met hetgeen in andere JIA-onderzoeken was waargenomen.

Van de 127 patiënten in het hoofdonderzoek namen er 109 deel aan het open-label extensieonderzoek die gedurende nog eens 8 jaar werden gevolgd voor in totaal maximaal 10 jaar. Aan het einde van het extensieonderzoek hadden 84/109 (77%) patiënten het onderzoek voltooid; 27 (25%) patiënten gebruikten etanercept; 7 (6%) patiënten waren gestopt de behandeling vanwege een weinig actieve/inactieve ziekte; 5 (5%) patiënten waren, na een eerdere stopzetting van de behandeling, opnieuw gestart met etanercept; en 45 (41%) patiënten waren gestopt met etanercept, maar bleven onder observatie. 25/109 (23%) patiënten stopten permanent met het onderzoek. Verbeteringen in de klinische status die in het hoofdonderzoek werden bereikt, bleven over het algemeen voor alle werkzaamheidseindpunten behouden gedurende de gehele follow-upperiode. Patiënten die actief etanercept gebruikten, konden tijdens het extensieonderzoek één keer deelnemen aan een optionele geneesmiddelvrije periode, gevolgd door herbehandeling. De keuze voor deze optie werd gebaseerd op het oordeel van de onderzoeker over de klinische respons van de patiënt. Dertig patiënten namen deel aan de geneesmiddelvrije periode. Bij 17 patiënten werd een opvlamming gemeld (gedefinieerd als ≥ 30% verslechtering op ten minste drie van de zes ACR Pedi-componenten en ≥ 30% verbetering op niet meer dan één van de zes resterende componenten en minimaal twee actieve gewrichten). De mediane tijd van stopzetting van etanercept tot opvlamming was 190 dagen. Dertien patiënten werden opnieuw behandeld en de mediane tijd van stopzetting tot herbehandeling werd geschat op 274 dagen. Vanwege de kleine hoeveelheid gegevens is voorzichtigheid geboden bij het interpreteren van de resultaten.

Het veiligheidsprofiel kwam overeen met het profiel dat voor het hoofdonderzoek was waargenomen.

Er zijn geen onderzoeken uitgevoerd bij patiënten met juveniele idiopathische artritis om de effecten van voortgezette therapie met etanercept vast te stellen bij patiënten die niet binnen drie maanden na het starten van de therapie met etanercept een respons laten zien. Bovendien zijn er geen onderzoeken uitgevoerd om de effecten van verlaging van de aanbevolen dosering van etanercept te bestuderen na langdurig gebruik bij patiënten met JIA.

Pediatrische patiënten met plaquepsoriasis
De werkzaamheid van etanercept werd onderzocht in een gerandomiseerd, dubbelblind, placebogecontroleerd onderzoek met 211 kinderen in de leeftijd van 4 tot 17 jaar met matige tot ernstige plaquepsoriasis (gedefinieerd als een sPGA score ≥ 3, betrekking hebbend op ≥ 10% van het BSA, en PASI ≥ 12). Patiënten die in aanmerking kwamen hadden een voorgeschiedenis van behandeling met fototherapie of systemische therapie of er werd bij hen onvoldoende controle bereikt met lokale therapie.

Patiënten kregen 0,8 mg/kg etanercept (tot maximaal 50 mg) of placebo eenmaal per week gedurende 12 weken. In week 12 hadden meer patiënten die gerandomiseerd waren naar etanercept een positieve werkzaamheidsrespons (d.w.z PASI 75) dan degenen die gerandomiseerd waren naar placebo.

Pediatrische plaquepsoriasis - uitkomsten na 12 weken

	Etanercept 0,8 mg/kg eenmaal per week (n = 106)	**Placebo (n = 105)**
PASI 75, n (%)	60 (57%)a	12 (11%)
PASI 50, n (%)	79 (75%)a	24 (23%)
sPGA “schoon” of “minimaal”, n (%)	56 (53%)a	14 (13%)

Afkorting: sPGA-*static Physician Global Assessment*
a p < 0,0001 vergeleken met placebo

Na de 12 weken durende dubbelblinde behandelingsperiode kregen alle patiënten eenmaal per week 0,8 mg/kg etanercept (tot maximaal 50 mg) gedurende nog eens 24 weken. Responsen die werden waargenomen gedurende de open-label-periode waren vergelijkbaar met de waargenomen responsen in de dubbelblinde periode.

Gedurende een gerandomiseerde geneesmiddelvrije periode hadden significant meer patiënten die opnieuw waren gerandomiseerd naar placebo een terugval (verlies van PASI 75-respons) vergeleken met patiënten die opnieuw waren gerandomiseerd naar etanercept. Bij voortgezette behandeling werden responsen gehandhaafd gedurende 48 weken.

Langetermijnveiligheid en -effectiviteit van etanercept 0,8 mg/kg (tot maximaal 50 mg) eenmaal per week zijn bepaald in een open-label extensieonderzoek met 181 pediatrische patiënten met plaquepsoriasis tot maximaal 2 jaar bovenop het 48 weken durend onderzoek hierboven besproken. Langetermijnervaring met etanercept was in het algemeen vergelijkbaar met het oorspronkelijke 48 weken durende onderzoek en liet geen nieuwe veiligheidsbevindingen zien.

5.2 Farmacokinetische eigenschappen

Etanercept-serumwaarden werden bepaald door een *Enzyme-Linked Immunosorbent Assay* (ELISA)-methode, die zowel ELISA-reactieve degraderingsproducten als de originele verbinding kan detecteren.

Absorptie

Etanercept wordt langzaam vanuit de subcutane injectieplaats geabsorbeerd. Circa 48 uur na een enkelvoudige dosis wordt de maximale concentratie bereikt. De absolute biologische beschikbaarheid is 76%. Bij twee doses per week, zijn de concentraties bij een *steady state* naar verwachting ongeveer twee keer zo hoog als concentraties gemeten na enkelvoudige doses. Na een enkelvoudige subcutane dosis van 25 mg etanercept was de gemiddelde gemeten maximale serumconcentratie bij gezonde vrijwilligers 1,65 ± 0,66 µg/ml en was de oppervlakte onder de curve 235 ± 96,6 µg × u/ml.

Gemiddelde serumconcentratieprofielen bij een steady state bij RA-patiënten, die behandeld waren met eenmaal per week 50 mg etanercept (n=21) vs. tweemaal per week 25 mg etanercept (n=16), waren respectievelijk Cmax van 2,4 mg/l vs. 2,6 mg/l, Cmin van 1,2 mg/l vs. 1,4 mg/l en gedeeltelijke AUC van 297 mg*u/l vs. 316 mg*u/l). In een *open-label cross-over*-onderzoek met een enkelvoudige dosis en tweevoudige behandeling bij gezonde vrijwilligers, bleek etanercept, toegediend als enkelvoudige injectie van 50 mg/ml, bio-equivalent aan twee gelijktijdige injecties van 25 mg/ml.

In een farmacokinetische populatieanalyse bij patiënten met spondylitis ankylopoetica waren de AUC's van etanercept bij een *steady state* 466 µg × u/ml en 474 µg × u/ml voor respectievelijk 50 mg etanercept eenmaal per week (n = 154) en 25 mg tweemaal per week (n = 148).

Distributie

Er is een bi-exponentiële curve nodig om de concentratie-tijdscurve van etanercept te beschrijven. Het centrale distributievolume van etanercept is 7,6 l, terwijl het distributievolume bij *steady-state* 10,4 l is.

Eliminatie

Etanercept wordt langzaam uit het lichaam geklaard. De halfwaardetijd is lang, circa 70 uur. De klaring is ongeveer 0,066 l/u bij patiënten met RA, enigszins lager dan de waarde van 0,11 l/u gemeten bij gezonde vrijwilligers. Verder is de farmacokinetiek van etanercept vergelijkbaar bij patiënten met reumatoïde artritis, patiënten met spondylitis ankylopoetica en patiënten met plaquepsoriasis.

Er is geen duidelijk farmacokinetisch verschil tussen mannen en vrouwen.

Lineariteit

Dosisproportionaliteit is niet formeel geëvalueerd, maar er is geen duidelijke verzadiging van de klaring over het dosisbereik.

Bijzondere populaties

Nierfunctiestoornis
Ofschoon er na toediening van radioactief gelabeld etanercept bij zowel patiënten als vrijwilligers radioactiviteit in de urine wordt uitgescheiden, werden er geen verhoogde etanerceptconcentraties gemeten bij patiënten met acuut nierfalen. Bij een nierfunctiestoornis hoeft de dosering niet te worden gewijzigd.

Leverfunctiestoornis
Er werden geen verhoogde etanerceptconcentraties gemeten bij patiënten met acuut leverfalen. Bij een leverfunctiestoornis hoeft de dosering niet te worden gewijzigd.

Ouderen
Het effect van gevorderde leeftijd is bestudeerd middels farmacokinetische populatieanalyse van serumconcentraties van etanercept. Er werden geen verschillen gevonden in berekeningen van klaring en verdelingsvolume in de patiëntengroep van 65 tot 87 jaar vergeleken met de groep van jonger dan 65 jaar.

Pediatrische patiënten

Pediatrische patiënten met juveniele idiopathische artritis
In een onderzoek naar polyarticulair verlopende juveniele idiopathische artritis met etanercept kregen 69 patiënten (leeftijd van 4 tot 17 jaar) twee keer per week 0,4 mg etanercept/kg toegediend gedurende drie maanden. De serumconcentraties waren gelijk aan die waargenomen bij volwassen patiënten met reumatoïde artritis. De jongste kinderen (van 4 jaar oud) hadden een verminderde klaring (verhoogde klaring wanneer genormaliseerd voor gewicht) in vergelijking met oudere kinderen (van 12 jaar oud) en volwassenen. Simulatie van de dosering suggereert dat terwijl oudere kinderen (van 10-17 jaar oud) serumspiegels zullen hebben die dicht bij die van volwassenen liggen, jongere kinderen duidelijk lagere spiegels zullen hebben.

Pediatrische patiënten met plaquepsoriasis
Kinderen met plaquepsoriasis (leeftijd 4 tot 17 jaar) kregen 0,8 mg/kg (tot een maximale dosis van 50 mg per week) etanercept eenmaal per week gedurende maximaal 48 weken. De gemiddelde dalconcentraties in serum bij een steady state varieerden van 1,6 tot 2,1 mcg/ml na 12, 24 en 48 weken. Deze gemiddelde concentraties bij kinderen met plaquepsoriasis waren vergelijkbaar met de concentraties die werden waargenomen bij patiënten met juveniele idiopathische artritis (behandeld met 0,4 mg/kg etanercept tweemaal per week, tot een maximum dosis van 50 mg per week). Deze gemiddelde concentraties waren vergelijkbaar met de concentraties die werden gezien bij volwassen patiënten met plaquepsoriasis die werden behandeld met 25 mg etanercept tweemaal per week.

5.3 Gegevens uit het preklinisch veiligheidsonderzoek

In de toxicologische onderzoeken met etanercept was er geen duidelijke dosisbeperkende of doelorgaantoxiciteit. Etanercept wordt beschouwd als niet-genotoxisch op basis van een batterij *in-vitro*- en *in-vivo*-onderzoeken. Carcinogeniciteitsonderzoeken en standaardbeoordelingen van fertiliteit en postnatale toxiciteit zijn niet uitgevoerd met etanercept vanwege de vorming van neutraliserende antilichamen in knaagdieren.

Etanercept induceerde geen letaliteit of zichtbare tekenen van toxiciteit bij muizen of ratten na een enkelvoudige subcutane dosis van 2000 mg/kg of een enkelvoudige intraveneuze dosis van 1000 mg/kg. Etanercept lokte geen dosisbeperkende of doelorgaantoxiciteit uit in cynomolgusapen na subcutane toediening, tweemaal per week, gedurende 4 of 26 opeenvolgende weken in een dosering (15 mg/kg) die resulteerde in AUC-gebaseerde concentraties in serum die meer dan 27 keer hoger waren dan deze verkregen bij patiënten bij de aanbevolen dosering van 25 mg.

6. FARMACEUTISCHE GEGEVENS

6.1 Lijst van hulpstoffen

Sucrose
Natriumchloride
Natriumdiwaterstoffosfaatmonohydraat
Dinatriumwaterstoffosfaatheptahydraat
Water voor injecties

6.2 Gevallen van onverenigbaarheid

Bij gebrek aan onderzoek naar onverenigbaarheden, mag dit geneesmiddel niet met andere geneesmiddelen gemengd worden.

6.3 Houdbaarheid

3 jaar

6.4 Speciale voorzorgsmaatregelen bij bewaren

Bewaren in de koelkast (2°C - 8°C).
Niet in de vriezer bewaren.
De voorgevulde spuiten of pennen in de buitenverpakking bewaren ter bescherming tegen licht.

Nadat u een spuit of een pen uit de koelkast heeft genomen, moet u ongeveer 30 minuten wachten tot de Benepali-oplossing in de spuit of de pen op kamertemperatuur is gekomen. Niet op enige andere wijze verwarmen. Daarna wordt onmiddellijk gebruik aangeraden.

Benepali kan bewaard worden bij temperaturen tot maximaal 30°C gedurende één periode van maximaal 31 dagen; daarna dient het niet meer gekoeld te worden. Benepali dient afgevoerd te worden indien het niet binnen 31 dagen na verwijdering uit de koelkast gebruikt wordt.

6.5 Aard en inhoud van de verpakking

50 mg oplossing voor injectie in een voorgevulde spuit

Voorgevulde spuit van kleurloos glas (type I-glas) met roestvrijstalen naald, rubber naalddopje en rubber zuiger met 0,98 ml oplossing.
Benepali is beschikbaar in verpakkingen met 4 voorgevulde spuiten en meervoudige verpakkingen met 3 dozen, elk met 4 voorgevulde spuiten. Niet alle genoemde verpakkingsgrootten worden in de handel gebracht.

50 mg oplossing voor injectie in een voorgevulde pen

De voorgevulde pen bevat een voorgevulde spuit met Benepali. De spuit in de pen is vervaardigd uit kleurloos glas type I met een roestvrijstalen 27 gauge naald, rubber naalddopje en rubber zuiger.
Benepali is beschikbaar in verpakkingen met 4 voorgevulde pennen en meervoudige verpakkingen met 3 dozen, elk met 4 voorgevulde pennen. Niet alle genoemde verpakkingsgrootten worden in de handel gebracht.

6.6 Speciale voorzorgsmaatregelen voor het verwijderen

50 mg oplossing voor injectie in een voorgevulde spuit

Vóór injectie moet men de Benepali voorgevulde spuit voor eenmalig gebruik op kamertemperatuur laten komen (ongeveer 30 minuten). Het naalddopje mag niet verwijderd worden tijdens het op kamertemperatuur laten komen van de voorgevulde spuit. De oplossing dient helder tot licht opaalachtig, kleurloos of lichtgeel te zijn, en kan kleine doorzichtige of witte eiwitdeeltjes bevatten.

Uitgebreide instructies voor de toediening worden gegeven in de bijsluiter, rubriek 7, 'Instructies voor gebruik'.

Al het ongebruikte geneesmiddel of afvalmateriaal dient te worden vernietigd overeenkomstig lokale voorschriften.

50 mg oplossing voor injectie in een voorgevulde pen

Vóór injectie moet men de Benepali voorgevulde pennen voor eenmalig gebruik op kamertemperatuur laten komen (ongeveer 30 minuten). Het naalddopje mag niet verwijderd worden tijdens het op kamertemperatuur laten komen van de voorgevulde pen. Wanneer door het controlevenster wordt gekeken, dient de oplossing er helder tot licht opaalachtig, kleurloos of lichtgeel uit te zien, en kan deze kleine doorzichtige of witte eiwitdeeltjes bevatten.

Uitgebreide instructies voor de toediening worden gegeven in de bijsluiter, rubriek 7, "Instructies voor gebruik".

Al het ongebruikte geneesmiddel of afvalmateriaal dient te worden vernietigd overeenkomstig lokale voorschriften.

7. HOUDER VAN DE VERGUNNING VOOR HET IN DE HANDEL BRENGEN

Samsung Bioepis NL B.V.
Olof Palmestraat 10
2616 LR Delft
Nederland

8. NUMMER(S) VAN DE VERGUNNING VOOR HET IN DE HANDEL BRENGEN

EU/1/15/1074/001
EU/1/15/1074/002
EU/1/15/1074/003
EU/1/15/1074/004

9. DATUM VAN EERSTE VERLENING VAN DE VERGUNNING/VERLENGING VAN DE VERGUNNING

Datum van eerste verlening van de vergunning: 14 januari 2016
Datum van laatste verlenging: 18 november 2020

10. DATUM VAN HERZIENING VAN DE TEKST

12/2025

Gedetailleerde informatie over dit geneesmiddel is beschikbaar op de website van het Europees Geneesmiddelenbureau https://www.ema.europa.eu.